

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

А. УАЙТ, Ф. ХЕНДЛЕР, Э. СМИТ,
Р. ХИЛЛ, И. ЛЕМАН

[3]



Principles of biochemistry

sixth edition

ABRAHAM WHITE, PH. D.

Distinguished Scientist. Syntex Research
Consulting Professor of Biochemistry
Stanford University School of Medicine

PHILIP HANDLER, PH. D.

President, National Academy of Sciences
James B. Duke Professor of Biochemistry
Duke University School of Medicine

EMIL L. SMITH, PH. D.

Professor and Chairman, Department of Biological Chemistry
School of Medicine
University of California, Los Angeles

ROBERT L. HILL, PH. D.

James B. Duke Professor and Chairman,
Department of Biochemistry
Duke University School of Medicine

I. ROBERT LEHMAN, PH. D.

Professor and Chairman, Department of Biochemistry
Stanford University School of Medicine

McGRAW-HILL	BOOK	COMPANY
New York	Madrid	Tokyo
Auckland	Panama	Francisco
London	Sydney	Johannesburg
New Delhi	San	Montreal
Singapore	Düsseldorf	São Paulo
St. Louis	Mexico	Toronto
Bogotá	Paris	

А.УАЙТ, Ф.ХЕНДЛЕР,
Э.СМИТ, Р.ХИЛЛ,
И.ЛЕМАН

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

В трех томах

[3]

Перевод с английского
д-ра хим. наук Л. М. Гиномана

под редакцией
академика Ю. А. Овчинникова

ИЗДАТЕЛЬСТВО <МИР>

МОСКВА

1981

ББК 28.072

О-75

УДК 571.1

Авторы: А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит, Р. Хилл, И. Леман
О-75 Основы биохимии: В 3-х томах. Т. 3. Пер. с англ./Перевод
Л. М. Гиномдмана; Под ред. Ю. А. Овчинникова. — М.: Мир,
1981. — 726 с. с ил.

В книге американских авторов изложены основные представления современной биохимии; она позволяет также получить необходимые представления о смежных разделах биологической науки, в которых успешно используются подходы и методы биохимии.

В т. 3 вошли гл. 29—51, в которых рассмотрены жидкая среда организма и специализированные ткани, биохимия эндокринных желез (гормоны), а также вопросы, связанные с питанием организма.

Предназначена для преподавателей и студентов, для научных работников, специализирующихся в этой области.

О $\frac{20505-200}{041(01)-81}$ 85—81, ч. 1 2015000000

ББК 28.072

57.04

Редакция литературы по химии

© 1978, 1973, 1968, 1964, 1959 by McGraw-Hill, Inc. All rights reserved

© 1954 by McGraw-Hill, Inc. All rights reserved

© Перевод на русский язык, «Мир», 1981

ЖИДКАЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ТКАНИ

Глава 29

КРОВЬ

*Состав плазмы крови. Белки плазмы.
Свертывание крови*

Одноклеточные организмы, живущие в непосредственном контакте с внешней средой, получают из нее питательные вещества и выделяют неиспользованные или вредные продукты. У возникших в процессе эволюции сложных организмов сформировались специальные способы коммуникации, обеспечивающие непрерывную интеграцию различных тканей и органов, а также облегчающие контакты с внешней средой. Кровь и лимфа являются важными жидкостями, обеспечивающими взаимосвязь различных анатомических структур организма млекопитающих. Лимфа содержит большое число лимфоцитов (белых кровяных клеток); в ней очень мало эритроцитов.

Удельная масса крови находится в пределах от 1,055 до 1,065, вязкость примерно в 5—6 раз больше вязкости воды. Если взять кровь из вены с некоторыми предосторожностями, чтобы она не свернулась (разд. 29.3 и след.), то с помощью центрифугирования можно отделить суспендированные клеточные элементы. Прозрачная, светло-желтая надосадочная жидкость называется *плазмой крови*. Если же дать крови свернуться и затем отделить сгусток, то остающаяся слегка желтоватая прозрачная жидкость называется *сывороткой крови*. Желтый оттенок сыворотке и плазме придает примесь небольшого количества желчного пигмента билирубина (разд. 32.1.2.1) и каротиноидов (разд. 3.4.4). Сгусток, образующийся при свертывании, состоит из клеточных элементов, погруженных в сеть нитевидных тяжей *фибрин* (разд. 29.3). Таким образом, плазма крови представляет собой кровь, лишенную клеточных элементов; сыворотка крови, кроме того, лишена фибри-

ногена — предшественника фибрина. Лимфа также свертывается, хотя и несколько медленнее, чем кровь. Состав лимфы рассматривается в гл. 34.

29.1. Состав плазмы крови

У взрослого человека общий объем крови в сосудистой системе составляет 5—6 л, т. е. примерно 8% массы тела. У детей относительный объем крови несколько больше. На долю растворимых веществ плазмы приходится около 10% (масса/объем), из них ~7% белки, ~0,9% неорганические соли; остальную часть составляют различные небелковые органические соединения. В табл. 29.1 и 29.2 приведены концентрации основных органических небелковых и неорганических компонентов плазмы крови человека; приведены диапазоны концентраций компонентов в нормальных условиях. Функции этих компонентов, а также факторы, влияющие на их концентрацию, обсуждаются ниже и в других разделах этой книги.

29.2. Белки плазмы

29.2.1. Состав белков плазмы

Концентрация белков в плазме крови взрослых людей варьирует в нормальных условиях от 5,7 до 8,1 г/100 мл. Наиболее удобен для разделения и идентификации белков метод электрофореза (гл. 5). С помощью метода *электрофореза с подвижной границей* (первого метода, использованного для этой цели) в сыворотке было обнаружено пять главных фракций, как показано схематически на рис. 29,1, а. Главные фракции (и их относительные количества) следующие: *альбумин* (54—58%), *α_1 -глобулины* (6—7%), *α_2 -глобулины* (8—9%), *β_1 -глобулины* (13—14%) и *γ -глобулины* (11—12%). Очищенные белки плазмы часто обозначают как α_1 -, α_2 -, β - или γ -глобулины в зависимости от их электрофоретической подвижности. В настоящее время для анализа белков плазмы обычно применяют методы зонального электрофореза; результаты, получаемые этими методами, сопоставлены на рис. 29.1 с результатами метода электрофореза с подвижной границей. Электрофорез на бумаге дает картину разделения, сходную с той, которая получается в методе электрофореза с подвижной границей, но метод электрофореза на бумаге гораздо проще и обычно используется в клинических лабораториях. Методами *электрофореза в крахмальном геле* и *иммуноэлектрофореза* обнаруживается много белков плазмы, не разделяемых другими методами (рис. 29.1).

Таблица 29.1

**Основные небелковые органические компоненты плазмы крови человека
(указан диапазон концентраций у здоровых людей)**

Компонент	Концентрация, мг/100 мл	Компонент	Концентрация, мг/100 мл
Небелковый азот	25—40	Углеводы	
Мочевина	20—30	Глюкоза	65—90
Азот мочевины	10—20	Фруктоза	6—8
Азот аминокислот	4—8	Гликоген	5—6
Аминокислоты	35—65	Полисахариды (в рас- чете на гексозу)	70—105
Аланин	2,5—7,5	Глюкозамин (в виде полисахарида)	60—105
α -Аминомасляная кис- лота	0,1—0,3	Гексуронаты (в виде глюкуроновой кис- лоты)	0,4—1,4
Аргинин	1,2—3,0	Пентозы, общее коли- чество	2—4
Аспарагин	0,5—4,4	Органические кислоты	
Аспарагиновая кисло- та	0,01—0,3	Лимонная кислота	1,4—30
Цитруллин	0,5	α -Кетоглутаровая кис- лота	0,2—1,0
Цистин	0,8—5,0	Малеиновая кислота	0,1—0,9
Глутаминовая кислота	0,4—4,4	Янтарная кислота	0,1—0,6
Глутамин	4,5—10,0	Ацетоуксусная кисло- та	0,8—2,8
Глицин	0,8—5,4	Молочная кислота	8—17
Гистидин	0,8—3,8	Пировиноградная кис- лота	0,4—2,0
Изолейцин	0,7—4,2	Липиды	
Лейцин	1,0—5,2	Общие липиды	285—675
Лизин	1,4—5,8	Нейтральные жиры	80—240
Метионин	0,2—1,0	Холестерин, общий	130—260
N ¹ -Метилгистидин	0,1	эфиры	90—190
N ³ -Метилгистидин	0,1	свободный	40—70
Орнитин	0,6—0,8	Фосфолипиды	
Фенилаланин	0,7—4,0	общие	150—250
Пролин	1,5—5,7	фосфатидилхолин	100—200
Серин	0,3—2,0	фосфатидилэтанол- амин	0—30
Таурин	0,2—0,8	плазмалогены	7—8
Треонин	0,9—3,6	Сфингомиелин	10—50
Триптофан	0,4—3,0	Общие жирные кисло- ты	150—500
Тирозин	0,8—2,5	неэтерифицирован- ные жирные кисло- ты	8—30
Валин	1,9—4,2		
Билирубин	0,2—1,4		
Креатин	0,2—0,9		
Креатинин	1—2		
Мочевая кислота	2—6		

Таблица 29.2

Основные неорганические компоненты плазмы крови человека
(указан диапазон концентраций у здоровых людей)

Анионы	Концентрация, мэкв./л	Катионы	Концентрация, мэкв./л
Всего	142—150	Всего	142—158
Бикарбонаты	24—30	Кальций	4,5—5,6
Хлориды	100—110	Магний	1,6—2,2
Фосфаты	1,6—2,7	Калий	3,8—5,4
Сульфаты	0,7—1,5	Натрий	132—150
Иод, всего	8—15 ^а	Железо	50—180 ^а
связанный с белком	6—8 ^а	Медь	80—160 ^а

^а Эти концентраций даны в мкг на 100 мл.

При иммуноэлектрофорезе белки разделяются не только по электрофоретической подвижности, но и по их иммунологическим свойствам. Вначале проводят электрофорез, обычно на пластинах агарового геля, затем производят иммунологическую идентификацию полос. Для этого антисыворотку к белкам плазмы помещают в длинную канавку, параллельную направлению электрофореза. Для получения антисывороток к белкам плазмы иммунизируют каких-либо животных, например лошадей или коз. Через определенное время (см. гл. 30) получают сыворотку, которая и служит источником антител. Через несколько часов в зонах контакта диффундирующих через агар белков (разделенных электрофорезом) и специфической антисыворотки образуются линии преципитации (или, иначе, арки). Положение линий преципитации определяется электрофоретической подвижностью, скоростью диффузии и серологической специфичностью каждого из белков. Число, форма и интенсивность линий зависят от природы и эффективности преципитационных реакций.

В табл. 29.3 перечислены основные белки плазмы и указаны некоторые их свойства. Не включены в таблицу белки системы свертывания (они будут рассмотрены далее в этой главе), липопротеиды (гл. 17), иммуноглобулины и белки системы комплемента (гл. 30). В таблице рассматриваются индивидуальные белки; следует, однако, отметить, что обнаружен значительный генетический полиморфизм по крайней мере у половины белков плазмы. В табл. 29.4 приведены некоторые белки, для которых полиморфизм четко установлен, и указано число возможных вариантов. Структурная природа полиморфизма для большинства белков

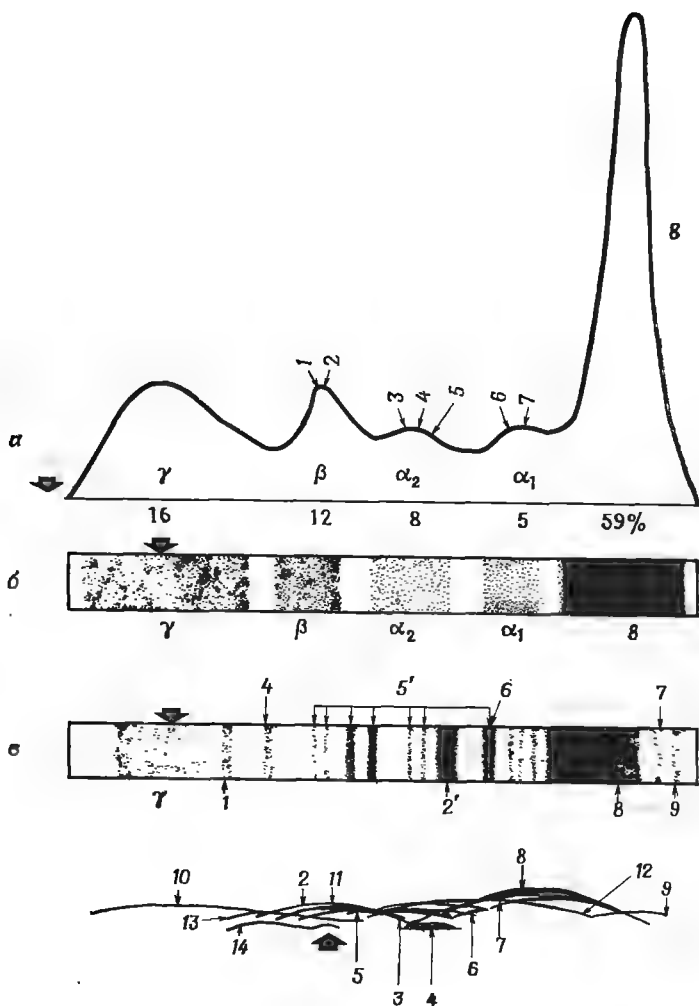


Рис. 29.1. Результаты электрофоретического фракционирования нормальной сыворотки человека при pH 8,6 четырьмя различными методами. Направление миграции — слева направо (к аноду), черная стрелка — исходное положение. *а* — электрофорез с подвижной границей. Сыворотка разделяется на 5 фракций; плазма (не показано) дает такую же картину с добавочной полосой фибриногена, который располагается между γ - и β -глобулинами; *б* — электрофорез на бумаге. Разделение сыворотки такое же, как в методе *а*; *в* — электрофорез в крахмальном геле. Выявляется несколько белков (указаны стрелками), не обнаруживаемых при использовании методов *а* или *б*; *г* — иммуноэлектрофорез. Наблюдаются несколько более широкие (чем в других методах) полосы отдельных белков. Подвижность белка может оказаться различной в разных методах; например, иммуноглобулины мигрируют по-разному в методах *в* и *г*. 1 — β -липопротеид; 2 — трансферрин (2' — трансферрин С); 3 — α_2 -липопротеид; 4 — α_2 -макроглобулин; 5 — гаптоглобин (5' — гаптоглобины 2-1); 6 — церулоплазмин; 7 — α_1 -гликопротеид; 8 — альбумин; 9 — преальбумин; 10 — IgG — глобулин; 11 — β_1 -липопротеид; 12 — α_1 -липопротеид; 13 — IgA; 14 — IgM. [The Plasma Proteins, F. W. Putnam, ed., 2d ed., vol. 1, p. 159, Academic Press, Inc., New York, 1975.]

Таблица 29.3
 Главные белки плазмы крови человека и некоторые их свойства^a

Белок ^б	Количество в нормальной плазме, мг/100 мл	$S_{20, w}^0$	Молеку- лярная масса	Изо- электри- ческая точка	Содержа- ние угле- водов, масс. %	Функция
Презльбумин	10—40	3,9	54 980	4,7	0	Связывание и транспорт тирок- сина и ретинолсвязывающего белка
Альбумин	3500—4500	4,6	66 241	4,7	0	Осмотическая регуляция; транспорт жирных кислот и билирубина, а также транспорт альдостерона
α_1 -Глобулины ^в	300—600					
α_1 -Гликопротеид (орозомукоид)	55—140	3,5	40 000	2,7	~42	Функция неизвестна
Ретинолсвязывающий бе- лок	3—6	2,3	21 000	—	0	Транспорт ретинола
α_1 -Антитрипсин	200—400	3,4	54 000	4,8	12	Инигирует многие протеолити- ческие ферменты
α_1 -Фетоглобулин	~0,001	4,5	64 000	—	3,4	Функция неизвестна
Тироксинсвязывающий бе- лок	1—2	3,9	58 000	—	~13	Связывает и транспортирует тироксин
Транскортин	3—3,5	3,7	52 000	—	~26	Связывает и транспортирует кортизол и кортикостерон
α_2 -Глобулины ^в	400—900					

Церулоплазмин	15—60	7,1	~ 151 000	4,4	~ 7	Транспорт меди; возможно, регулирует уровень меди в печени
Гаптоглобин						
тип 1-1	100—220	4,4	100 000	4,1	~ 19	Связывает гемоглобин и помогает его сохранению
тип 2-1	160—300	6,5	~ 200 000	4,1		
тип 2-2	120—260	7,5	~ 400 000			
α_2 -Макроглобулин	150—420	19,6	725 000	5,4	~ 9	Ингибитор эндопептидаз
Интер- α -трипсиновый ингибитор	20—70	6,4	~ 160 000	—	8,5	Ингибитор протеаз
β -Глобулины ^a	600—1100					
Трансферрин	200—320	5,3	76 500	5,5	6	Связывает и переносит железо
Гемопексин	50—100	4,8	57 000	—	22	Связывает гем и помогает его удалению
β_2 -Макроглобулин	~ 0,2	1,6	11 818	—	0	Связан с HL-A-антигеном гистосовместимости
C-реактивный белок	< 1	—	118 000			Функция неизвестна
γ -Глобулин ^г	700—1500	7,0	150 000	6,3—7,3	3	Антитела
Криоглобулины	—	15,0	220 000 ^д			

а Таблица составлена частично по данным, взятым из кн.: The Plasma Proteins, F. W. Ruppel (ed.), 2d ed., Vol. 1, Acad. Press, Inc., N. Y., 1975.

б Белки свертывания крови и системы комплемента см. в табл. 29.5 и 30.2 соответственно.

в Содержат также липопротеиды; см. гл. 17.

г Детали структуры γ -глобулина приведены в табл. 30.1.

д Мономерная форма; один из криоглобулинов, фибриногены, может находиться в виде димера (см. разд. 29.2.5).

Таблица 29.4

Генетический полиморфизм и некоторые состояния, при которых наблюдается увеличение
или уменьшение концентрации ряда белков плазмы

Белок плазмы	Генетические варианты, или полиморфизм	Врожденная недостаточность ^a	Некоторые состояния, при которых наблюдается изменение концентрации белка в плазме	
			уменьшение	увеличение
Альбумин	По крайней мере 20 вариантов	Анальбуминемия	Нефротический синдром, цирроз печени, гломерулонефрит, отек, кашеоркор, недоедание, травма	Обезвоживание
α_1 -Гликопротеид ксильный	По крайней мере 3 варианта		Воспалительный синдром	Травма, воспаление, ревматоидный артрит, некоторые опухоли
α_1 -Антитрипсин	23 распознаваемые аллели	Легочная эмфизема, цирроз печени у детей		Воспаление, инфекция
α_1 -Фетоглобулин				Острый гепатит, цирроз печени, гепатома, беременность
Церулоплазмин	По крайней мере 6 вариантов	Болезнь Вильсона		
α_2 -Макроглобулин	По крайней мере 2 варианта, система χ_m			У детей концентрация в ~2,5 раз больше, чем у взрослых
Гаптоглобин	3 типичных и некоторые редкие варианты	Гипо- и агаптоглобулинемия		Воспаление, инфекция, ревматическая лихорадка, метастазирующий рак

Трансферрин	По крайней мере 20 вариантов	Острые и хронические инфекции, болезни печени	Беременность и хронический недостаток железа
Гемопексин		Гемолитические болезни, например серповидноклеточная анемия, пернициозная анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Введение порфирино- вых лекарств (гл. 32)
С-реактивный белок			
Липопротеиды	Несколько вариантов	Гипобетаглопротекемия (низкий уровень LDL), болезнь Тантье (нет HDL), семейная недостаточность лецитин-холестерин-ацилтрансферазы	Острая инфекция Гиперлипидемия (гл. 18)
Иммуноглобулин	Несколько вариантов тяжелых цепей γ , α и μ и легких цепей κ и λ	Агаммаглобулинемия IgG, IgA, IgM	Многие инфекционные заболевания

^a Данные о наследственной недостаточности белков системы свертывания крови приведены в табл. 29.5.

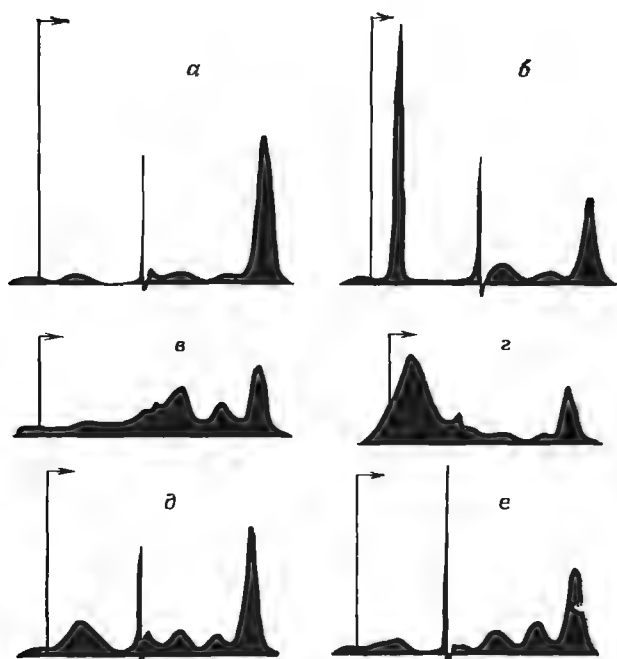


Рис. 29.2. Электрофореграммы сыворотки человека. *а* — нормальная сыворотка здоровых людей; *б* — множественная миелома; наблюдается необычайно большое количество γ -глобулина класса IgA; *в* — нефроз; общее содержание белка (особенно альбумина) понижено, наблюдается повышение количества α_1 - и α_2 -глобулинов; *г* — цирроз печени; содержание альбумина и общего белка очень низко; увеличено содержание γ -глобулина; *д* — хронический ревматоидный артрит; содержание γ - и β -глобулинов выше нормального; *е* — болезнь Ходжкина; уровень α -глобулинов (включая гликопротеиды) высок, а уровень альбумина и γ -глобулина ненормально низок. Узкий пик в районе β -глобулинов (*а*, *б*, *д* и *е*) является артефактом.

плазмы еще не установлена; однако она выяснена в случае иммуноглобулинов (гл. 30) и гаптоглобинов (разд. 29.2.3).

Электрофоретический анализ позволил установить ряд наследственных изменений некоторых индивидуальных белков плазмы (табл. 29.4). Часто эти изменения обуславливают тяжелые заболевания; некоторые из них рассмотрены далее в соответствующих разделах этой главы. В табл. 29.4 указаны также негенетические болезни, при которых отмечается повышение или понижение концентрации определенных белков плазмы. Из сказанного ясно, почему анализ белков плазмы часто оказывается весьма полезным при постановке клинического диагноза; исследование же измене-

ний в электрофоретической картине плазмы больных помогает при планировании курса лечения некоторых заболеваний.

На рис. 29.2 приведены электрофореграммы сыворотки крови пациентов с аномальным распределением белковых фракций. Следует учитывать, что наряду с состояниями, при которых изменяется распределение нормальных белков сыворотки, могут встречаться случаи, при которых появляются необычные белки.

29.2.2. Сывороточный альбумин

29.2.2.1. Структура и свойства

Определение аминокислотной последовательности альбумина человека и быка показало, что каждый из этих белков образован одной полипептидной цепью, состоящей примерно из 580 остатков, и имеет 17 дисульфидных связей. Распределение этих дисульфидных связей и локализация специфических остатков по полипептидной цепи позволяют предположить, что молекула альбумина свернута так, что образует три сходных структурных домена и девять

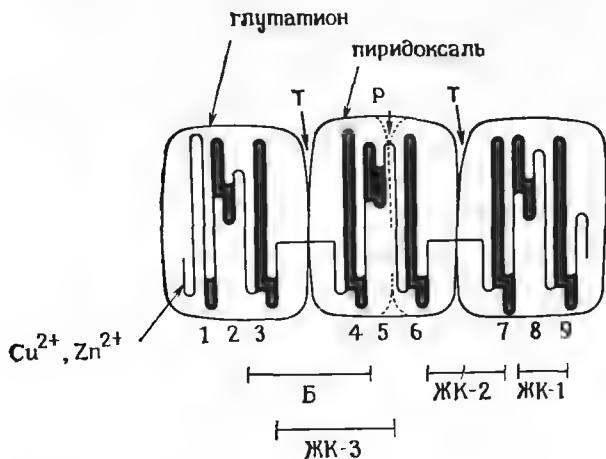


Рис. 29.3. Схема расположения предполагаемых доменов и субдоменов в альбуминах человека и быка. Три домена окружены сплошными линиями, а каждый субдомен обозначен цифрами 1—9. При ограниченном протеолизе происходит расщепление молекулы в местах, указанных стрелками; трипсин (Т) гидролизует при pH 8,5, а пепсин (Р) — при pH 3,7; образуется домен 1-2-3; домен 7-8-9 может также образоваться при ограниченном протеолизе этими ферментами. Обозначены (предположительно) связывающие участки для некоторых прочно связывающихся лигандов; ЖК-1, -2, -3 — для жирных кислот, Б — для билирубина; стрелками — для глутатиона, пиридоксаль, Cu^{2+} и Zn^{2+} . [Peters T., Jr., p. 159, in Putnam F., ed., *The Plasma Proteins*, 2d ed., vol. I, Academic Press, Inc, New York, 1975.]

субдоменов (рис. 29.3). Это сходство внутренних структур наводит на мысль, что альбумины возникли в процессе эволюции в результате ряда сплавленных дупликаций гена, который первоначально кодировал около 80 аминокислот и в свою очередь образовался из гена, контролирующего С-концевую половину последовательности гемоглобина или миоглобина (гл. 27). Локализованы участки молекулы альбумина, которые ответственны за связывание некоторых небольших молекул (рис. 29.3). Об этой важной функции альбумина сказано ниже.

Альбумин — один из немногих белков плазмы, которые не являются гликопротеидами (табл. 29.3); из всех белков плазмы он имеет наименьшую молекулярную массу. Концентрация его в плазме свыше ~ 50 мг/мл. Молекула альбумина представляет собой эллипсоид, размеры которого — около 30×150 Å. Поскольку молекула сывороточного альбумина более симметрична, чем молекула γ -глобулина или сильно вытянутая молекула фибриногена, вязкость растворов альбумина меньше, чем вязкость растворов фибриногена или глобулина (вязкость в гораздо большей степени зависит от формы молекулы, чем от размеров). Это весьма важно, так как работа сердца зависит в большой степени от вязкости крови. Вязкость крови обусловлена главным образом суспендированными в ней клетками; она равна приблизительно вязкости следующих перечисленных ниже растворов: сконцентрированной в два раза плазмы, 25%-ного раствора альбумина, 15%-ного раствора γ -глобулина или 2%-ного раствора фибриногена.

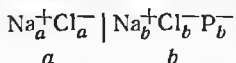
29.2.2.2. Осмотический эффект

Главная функция альбумина — участие в осмотической регуляции (гл. 33 и 35). Вклад альбумина в осмотический эффект плазмы составляет 75—80%. Это следует из идеального уравнения для осмотического давления (гл. 5)

$$\pi = \frac{(g/M) RT}{v}$$

поскольку на долю альбумина приходится более половины белков плазмы (по массе) и среди основных белков плазмы он имеет наименьшую молекулярную массу. Однако при рН крови (рН 7,4) альбумин проявляет гораздо больший осмотический эффект, чем это предсказывается идеальным уравнением, поскольку проявляется эффект равновесия Гиббса — Доннана. Этот эффект возникает в результате различия концентраций небольших диффундирующих ионов на разных сторонах полупроницаемой мембраны, которая препятствует миграции больших молекул типа белков. В равновесной системе (см. рис. 5.4), в которой находятся белковые ионы, имеющие отрицательный суммарный заряд (обозначены P^-),

а в качестве диффундирующих ионов только Na^+ и Cl^- , расположение молекул по обе стороны мембраны будет следующим:



Индексами a и b обозначены стороны мембраны. Поскольку на каждой стороне раствор должен быть электронейтральным, то в растворе a $[\text{Na}_a^+] = [\text{Cl}_a^-]$, а в растворе b $[\text{Na}_b^+] = [\text{Cl}_b^-] + [\text{P}_b^-]$. Поскольку P^- присутствует только с одной стороны мембраны, то $[\text{Na}_b^+]$ больше, чем $[\text{Na}_a^+]$, а $[\text{Cl}_a^-]$ больше, чем $[\text{Cl}_b^-]$. Концентрации диффундирующих ионов (в частности, Na^+ и Cl^- , а в общем виде ионов X^+ и Y^-) в равновесной системе связаны следующими отношениями:

$$\frac{[\text{Na}_a^+]}{[\text{Na}_b^+]} = \frac{[\text{Cl}_b^-]}{[\text{Cl}_a^-]} = \frac{[\text{X}_a^+]}{[\text{X}_b^+]} = \frac{[\text{Y}_b^-]}{[\text{Y}_a^-]}$$

Из этого следует, что

$$[\text{Na}_a^+] [\text{Cl}_a^-] = [\text{Na}_b^+] [\text{Cl}_b^-] \quad \text{и} \quad [\text{X}_a^+] [\text{Y}_a^-] = [\text{X}_b^+] [\text{Y}_b^-]$$

При pH 7,4 отрицательный заряд молекулы альбумина составляет 18; это существенно отражается на концентрации $[\text{X}_a^+]$ в плазме и тем самым на осмотическом давлении плазмы и перемещении воды между плазмой и внесосудистой жидкостью.

Отек и шок — два часто встречающихся клинических синдрома — могут возникать при изменении концентрации белков плазмы и нарушении водного баланса; эти вопросы рассматриваются в гл. 34.

29.2.2.3. Распределение альбумина и его транспортные функции

Всего лишь 40% альбумина находится в кровяном русле, остальная часть находится в составе внеклеточной тканевой жидкости, главным образом в мышцах, коже и кишечнике. Около 5% альбумина за 1 ч покидает русло крови и возвращается с лимфой через грудной лимфатический проток в систему кровообращения.

Помимо участия в регуляции осмотического давления альбумин выполняет важную роль, участвуя в транспорте различных веществ, многие из которых плохо растворимы в воде. Альбумин необходим для нормального метаболизма липидов (гл. 17); так, главным признаком редкого заболевания — *анальбуминемии*, характеризующегося очень низким уровнем альбумина в крови, является нарушение транспорта липидов на фоне повышенного уровня холестерина, фосфолипидов и липопротеидов. Особо важная

функция альбумина — перенос свободных жирных кислот, которые прочно связываются и переносятся альбумином из печени в периферические ткани. Альбумин связывает также билирубин, обеспечивая его перенос в печень, где последний и экскретируется с желчью (гл. 32). Концентрация в плазме таких различных веществ, как Ca^{2+} , стероидные гормоны и триптофан, регулируется в определенной степени в результате связывания их с альбумином. Наконец, многие лекарства, такие, как сульфонамиды, пенициллин G, дикумарин и аспирин, также образуют прочные комплексы с альбумином.

29.2.3. α -Глобулины

Эти белки обозначают как α_1 - или α_2 -глобулины в зависимости от их электрофоретической подвижности (табл. 29.3). Функции некоторых из них неизвестны; к числу последних относится, например, *кислый α_1 -гликопротеид*, который характеризуется необычайно высоким содержанием углеводов (42%). Его аминокислотная последовательность примечательна тем, что в двадцати одном положении (всего в последовательности 180 остатков) может находиться один из двух различных остатков. Эта вариабельность в последовательности и наличие внутрицепочечных дисульфидных связей, образующих петли, подобные петлям в иммуноглобулинах (гл. 30), позволяют предполагать, что между этими двумя типами белков плазмы существует эволюционная связь. Функция *α -фетоглобулина* также неизвестна; концентрация его у взрослого человека менее 1 мкг/100 мл плазмы, но у эмбриона его концентрация значительно выше и достигает максимального уровня в период 3—6 месяцев беременности. Уровень α -фетоглобулина повышается у больных с гепатомой и у беременных женщин. Около 50% белков плазмы эмбрионов коровы составляет гликопротеид *фетуин*, который вообще отсутствует у взрослых особей.

Некоторые α -глобулины являются ингибиторами протеиназ; в эту группу входят *α_1 -антитрипсин*, *α_2 -макроглобулин* и *интер- α -трипсиновый ингибитор*. Неясно, играют ли эти ингибиторы существенную роль в регулировании гемостаза (разд. 29.3), хотя и известно, что они ингибируют многие ферменты свертывания крови (а также панкреатические ферменты, например трипсин и химотрипсин). Было высказано предположение, что α_1 -антитрипсин может играть защитную роль, ингибируя протеиназы, поступающие в кровь в результате лизиса клеток. Если это так, то можно было бы предсказать, что индивидуумы с врожденным недостатком α_1 -антитрипсина должны быть весьма предрасположены к эмфиземе, поскольку клетки легких являются особенно чувствительными к протеолизу. Действительно, у многих взрослых людей, страдаю-

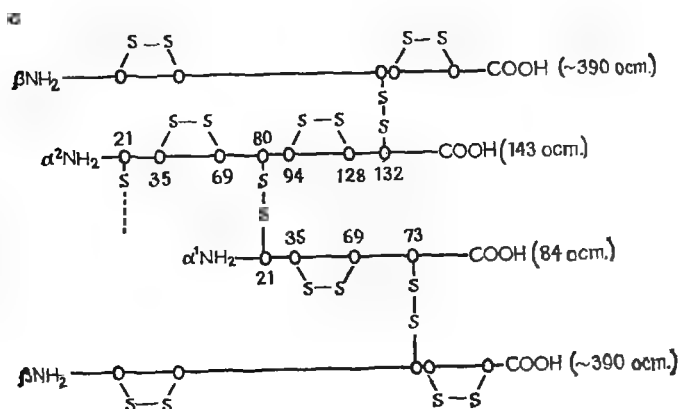
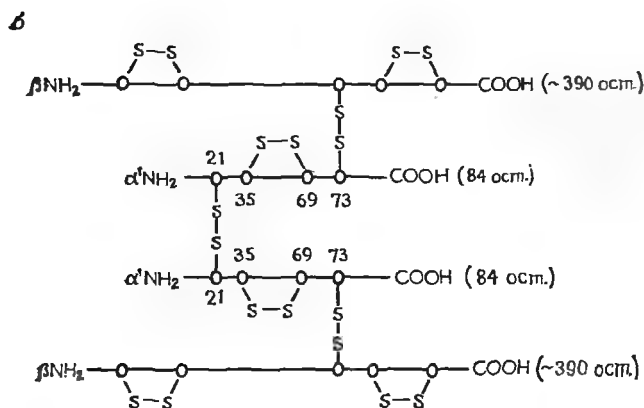
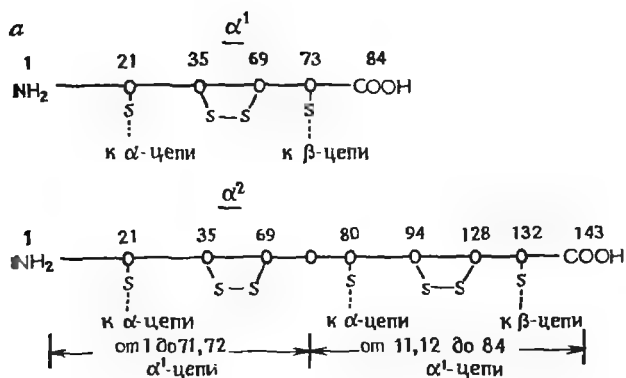
щих эмфиземой, уровень α_1 -антитрипсина в плазме ниже нормального.

О функции некоторых других α -глобулинов известно больше. *Ретинолсвязывающий белок*, участвующий в транспорте ретинола, образует эквимоларный комплекс с *преальбумином* (табл. 29.3), последний функционирует одновременно как тироксинсвязывающий белок (гл. 42). Образование такого комплекса препятствует экскреции почками небольшого ретинолсвязывающего белка. Преальбумин является тетрамером, образованным четырьмя одинаковыми субединицами (*M* 13 759).

α_2 -Глобулин, *церулоплазмин*, названный так из-за «небесного» голубого цвета, содержит 0,34 масс. % меди, находящейся в 8 участках связывания, которые могут связывать либо Cu^+ , либо Cu^{2+} . Являясь медиатором транспорта меди, церулоплазмин обеспечивает поддержание уровня меди в тканях, особенно в печени; он обладает ферроксидазной и полиаминоксидазной активностями, значение которых пока неясно. У больных редкой наследственной болезнью *Вильсона* уровень церулоплазмينا в плазме сильно снижен; при этом содержание меди повышается в мозге и печени, в результате чего наблюдаются неврологические симптомы и поражение печени.

Гаптоглобины (*Hr*) составляют около четверти количества всех α_2 -глобулинов; они образуют специфические стабильные комплексы 1:1 с гемоглобином. Эти комплексы образуются *in vivo* в результате внутрисосудистого гемолиза эритроцитов. Вследствие высокой молекулярной массы комплексы не могут экскретироваться почками; это, с одной стороны, предотвращает выделение железа с мочой, а с другой — защищает почки от «повреждения» гемоглобином. Комплексы гемоглобина с гаптоглобином разрушаются ретикулоэндотелиальными клетками, после чего глобин подвергается деградации; деградированный гем экскретуруется в виде желчных пигментов (гл. 32), а железо используется вновь для синтеза гема. Не удивительно поэтому, что низкий уровень гаптоглобина наблюдается у пациентов с различными формами гемолитической анемии.

Гаптоглобины человека состоят из двух пар неидентичных цепей, соединенных дисульфидными связями; субъединичная структура обозначается $\alpha_2\beta_2$, как показано на рис. 29.4. Имеются три генетических типа гаптоглобинов, обозначаемых *Hr* 1-1, *Hr* 2-1 и *Hr* 2-2; они различаются только структурой α -цепей. *Hr* 1-1 (*M* 100 000) имеет две α -цепи (*M* 9000) и две β -цепи (*M* 42 600), которые соединены дисульфидными связями. Известны два варианта α -цепи, α^{1S} и α^{1F} ; каждая из цепей состоит из 84 остатков; эти цепи отличаются единственной аминокислотой: в α^S остаток 54 — это Glu, а в α^F — Lys. Два подтипа *Hr* 1-1, $\alpha_2^{1S}\beta_2$ и $\alpha_2^{1F}\beta_2$, отличаются по электрофоретической подвижности (рис. 29.1). *Hr* 2-2 содержит α^2 -цепи, которые являются продуктом спавленной дубликации генов цепей α^{1F} и α^{1S} (рис. 29.4); α^2 -цепь состоит из 143 остатков и имеет на один полуцистиновый остаток больше, чем α^1 -цепь, что позволяет образоваться межцепочечным



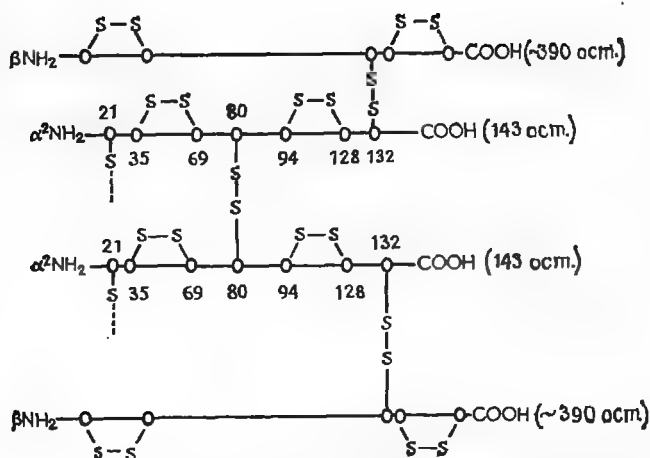


Рис. 29.4. *а* — структура α^1 - и α^2 -цепей гаптоглобинов человека. На схеме α^1 -цепи кружками обозначены четыре полуцистиновых остатка в положениях 21, 35, 69 и 73 соответственно. Cys-35 и Cys-69 образуют внутрицепочечную, Cys-21 — межцепочечную дисульфидную связь с другими α -цепями, а Cys-73 — с β -цепью. Последовательность остатков от 1 до 71—72 у α^2 - и α^1 -цепей идентична, далее последовательность от 71—72 до 143 α^2 -цепи идентична последовательности от 11—12 до 84 α^1 -цепи. Таким образом, ген α^2 -цепи появился в результате мутации, при которой произошло слияние двух генов α^1 -цепи с последующей делецией 22—24 кодонов; *б* — субъединичная структура Нр 1-1. Этот вариант содержит только α^1 - и β -цепи, соединенные, как показано, дисульфидными связями; *в* — субъединичная структура Нр 2-1. Этот вариант содержит α^1 - и α^2 -цепи. Вследствие дупликации гена, приводящей к образованию α^2 -генов и далее α^2 -цепей, в α^2 -цепи имеется Cys-21, который может образовывать дисульфидные связи либо с $\alpha^1\beta$ -половиной молекулы, либо с $\alpha^2\beta$ -половиной молекулы. Вышние олигомеры Нр 1-2 также возможны и образуются благодаря образованию дисульфидных связей между α^2 -цепью и другими половинами молекул Нр 1-2; *г* — субъединичная структура Нр 2-2. Этот вариант содержит только $\alpha^2\beta$ -цепи и может образовывать олигомеры с другими половинами молекул ($\alpha^2\beta$) за счет Cys-21. Альтернативно полимеризация может происходить за счет образования дисульфидных связей по Cys-80, если две половины молекулы уже соединены дисульфидной связью за счет Cys-21.

дисульфидным связям между молекулами Нр 2-2; в результате образуется серия олигомеров с общей структурой $(\alpha^2\beta)_n$, где n — число молекул Нр 2-2 в олигомере. Нр 2-1 образуется из половинок молекул Нр-1 и Нр-2; поскольку в его составе имеется α^2 -цепь, то он также может образовывать олигомеры. Формула его субъединичной структуры $\alpha^2\beta_2(\alpha^2\beta)_n$, где $n=1, 2, 3, \dots$. Полиморфизм типов гаптоглобинов у людей, живущих в разных географических широтах, учитывается в популяционной генетике и в судебной медицине.

29.2.4. β -Глобулины

β -Глобулиновая фракция состоит из различных белков, включая липопротеиды (гл. 17). На долю главного компонента этой фракции, *трансферрина*, приходится около 3% белка плазмы. Хотя

он может взаимодействовать с Cu^{2+} и Zn^{2+} , его основная функция заключается в том, что он связывает и переносит Fe^{3+} в различные ткани (особенно в ткани ретикулоэндотелиальной системы), где железо освобождается без изменения структуры белка-переносчика. Трансферрин участвует также в регуляции концентрации свободного железа в плазме, предотвращая избыточное накопление железа в тканях и потерю его с мочой. Трансферрин связывает два атома Fe^{3+} на молекулу, но только в присутствии CO_2 ; у здоровых индивидуумов примерно только одна треть белка насыщена железом. Значительное увеличение концентрации трансферрина наблюдается в плазме беременных женщин и пациентов с недостатком железа.

Гемопексин, другой β -глобулин, связывает гем (разд. 31.2.1) и предотвращает выведение его с мочой, сохраняя таким образом железо гема для дальнейшего использования. Способностью связывать гем обладает также и альбумин, однако сродство его к гемму гораздо ниже, чем у гемопексина. Ни гемоглобин, ни цитохром *c*, ни билирубин не связываются с гемопексином. Этот белок у здоровых индивидуумов насыщен гемом лишь частично, однако у больных с гемолитической анемией он практически полностью насыщен (содержит 1 гем на молекулу белка). Комплекс гем — гемопексин улавливается из крови печенью, где железо, освобождаемое из гема, может быть вновь использовано.

С-реактивный белок содержится в плазме здоровых взрослых людей в концентрации менее 1 мг/100 мл, однако его концентрация значительно увеличивается после острых инфекций. Название этого белка связано с его способностью образовывать преципитаты с полисахаридами группы С пневмококков в присутствии Ca^{2+} . Функция этого белка неизвестна, но предполагается, что он способствует фагоцитозу.

β_2 -*Микроглобулин* присутствует в плазме в очень малых количествах; он имеет небольшую молекулярную массу и вследствие этого выводится с мочой, в которой его нормальная концентрация составляет 0,1 мг/л. Последовательность его 100 аминокислотных остатков обнаруживает высокую степень гомологии с единичным доменом иммуноглобулинов (гл. 30), который состоит примерно из 110 остатков и содержит, так же как и β_2 -микроглобулин, одну внутривнепочечную дисульфидную связь. β_2 -Микроглобулин является, по-видимому, малой субъединицей антигенного комплекса гистосовместимости HL-A, который регулирует отторжение трансплантированных тканей. Эти данные позволяют предполагать, что β_2 -микроглобулин является общей субъединицей для всех антигенов гистосовместимости и что более крупные субъединицы комплекса определяют антигенную специфичность системы HL-A. Белок связывается с мембранами нескольких типов лимфоидных клеток, а также клеток других тканей, растущих в тканевой культуре.

29.2.5. Криоглобулины

Вначале криоглобулины были описаны как редко встречающиеся белки сыворотки, обладающие уникальным свойством спонтанно выпадать в осадок, образовывать гель или даже кристаллизироваться при охлаждении сыворотки. Сообщалось, что криоглобулины появляются, хотя и сравнительно редко, у больных множественной миеломой и иногда у больных ревматическим артритом. Эти белки были отнесены к группе γ -глобулинов из-за близости молекулярных масс и присутствия их (в небольшом количестве) в некоторых концентрированных фракциях γ -глобулинов нормальной сыворотки (табл. 29.3).

Один из криоглобулинов, названный *нерастворимым на холоду глобулином*, идентичен большому гликопротеиду (*фибронектину*), связанному с поверхностью фибробластов, который был выделен в мономерной ($M\ 220\ 000$) и димерной формах. Этот белок широко распространен в соединительной ткани и, возможно, является протомером микрофибрилл соединительной ткани (гл. 38). Хотя возможная роль фибронектина в процессе свертывания крови еще не установлена, известно, что образование поперечных связей между молекулами этого белка катализируется активированным фактором XIII_a системы свертывания крови (рис. 29.3.1).

29.2.6. Синтез белков плазмы и регуляция их обновления

Альбумин и фибриноген синтезируются в печени; в ней синтезируется также около 80% всех глобулинов, включая липопротеиды. Об этом можно судить по выраженному уменьшению количества альбумина и фибриногена в плазме больных циррозом печени и у животных после экспериментальной гепатэктомии. Длительное ограничение потребления белка также приводит к понижению концентрации сывороточного альбумина. Другие основные белки плазмы, в том числе белки фракции γ -глобулинов, содержащей большую часть антител, синтезируются не в печени, а в других тканях. Так, γ -глобулины образуются в лимфоидной ткани и в широко распространенных клетках ретикулоэндотелиальной системы (особенно в селезенке). Ряд других белков плазмы, имеющих специализированные функции и содержащихся в плазме в незначительных количествах (например, белковые гормоны и ферменты), синтезируются в различных тканях.

Скорость синтеза альбумина в изолированной перфузируемой печени крыс составляет от 10 до 20 мг в 1 ч. Такая скорость обеспечивает ежедневное обновление примерно 25% всех циркулирующих белков плазмы. Эта скорость выше соответствующего показателя, определенного у человека по времени полужизни белков плазмы. Это согласуется с данными, полученными на интактных

крысах, скорость метаболизма у которых выше, чем у человека. Увеличение скорости обновления белков плазмы наблюдается при восполнении потерь сывороточного альбумина у больных нефритом или нефрозом. Эти пациенты могут выделять по 10—20 г белка ежедневно в течение месяцев, при этом, однако, у некоторых больных не наблюдается значительных изменений концентрации альбумина.

Быстрое обновление белков плазмы и уменьшение концентрации сывороточного альбумина при ограниченном потреблении белка свидетельствуют о постоянном удалении белков из циркуляции главным образом печенью и почками. Введенный внутривенно альбумин эффективно используется в процессе роста экспериментальных животных, а также для восстановления объема крови (после кровопотерь) и синтеза белка в поврежденных тканях. Показано включение меченых аминокислот, входящих в состав сывороточного альбумина, в специфические клеточные белки. Альбумин попадает в клетки, вероятно, путем пиноцитоза, затем расщепляется внутриклеточными протеиназами; освобождающиеся аминокислоты становятся доступными для синтеза новых белковых молекул.

Гликопротеиды плазмы также поступают из системы циркуляции в печень. Это осуществляется с помощью механизма, для функционирования которого важна природа олигосахаридных простетических групп гликопротеидов. На невозстанавливаемых концах олигосахаридных фрагментов гликопротеидов плазмы млекопитающих (гл. 15) находится сиаловая кислота, связанная связью α -2,6 или α -2,3 с галактозой:



Если обработать гликопротеид *сиалидазой* и удалить остатки сиаловой кислоты (NeuAc), а затем ввести внутривенно этот десиалоггликопротеид экспериментальным животным, то время жизни его в русле крови составит всего несколько минут, в то время как время жизни интактного гликопротеида исчисляется днями. Нормальное время жизни белка восстанавливается, если с помощью *СМР-NeuAc* и *сиалилтрансферазы* вновь ввести сиаловую кислоту в десиалоггликопротеид (гл. 15). Десиалоггликопротеиды распознаются и связываются гепатоцитами, а затем гидролизуются внутри клетки лизосомными ферментами. После удаления сиаловой кислоты обнажается предпоследний в цепи олигосахарида остаток галактозы, который и служит специфической группой, распознаваемой гепатоцитами. Действительно, если удалить из десиалоггликопротеида еще и концевую галактозу, то время жизни такого белка в системе циркуляции увеличивается. Более того, показано, что процесс удаления сиаловой кислоты имеет «пороговый» харак-

тер; так, например, отщепление от церулоплазмينا только двух из десяти имеющихся у этого гликопротеида остатков сиаловой кислоты приводит к его быстрому улавливанию печенью.

Из плазматических мембран печени кролика были выделены в очищенном виде рецепторы, которые связывают десиалоггликопротеиды, взаимодействуя с экспонированными остатками галактозы. Эти рецепторы также оказались гликопротеидами, содержащими около 10 масс. % углевода, в состав которого входят сиаловая кислота, галактоза, манноза и глюкозамин. В разведенных водных растворах детергента тритон X-100 связывающий белок (M 250 000), по-видимому, представлен димерами, содержащими две различные субъединицы (M 48 000 и 40 000). Связывающая активность зависит от присутствия Ca^{2+} , она исчезает при отщеплении от связывающего белка сиаловой кислоты и восстанавливается при ее присоединении (с участием фермента). Десиалированный связывающий белок оказывается, вероятно, неактивным в результате взаимодействия со своими собственными остатками галактозы.

В сыворотке крови человека содержится 1—5 мкг/мл десиалоггликопротеидов, но при заболевании циррозом печени или гепатитом содержание их может повыситься в 2—3 раза. Это обстоятельство подтверждает точку зрения, согласно которой связывание десиалоггликопротеидов печенью является нормальным физиологическим процессом, способствующим катаболизму гликопротеидов плазмы.

Следует отметить, что у птиц и рептилий в норме уровень циркулирующих гликопротеидов с концевыми галактозными остатками весьма высокий; образующиеся после удаления этого остатка (и обнажения следующего за ним N-ацетилглюкозамина) дегалактогликопротеиды быстро удаляются из системы циркуляции печенью. Связывающий белок, узнающий экспонированный остаток N-ацетилглюкозамина, был выделен из печени кур. Оказалось, что он имеет свойства, аналогичные свойствам соответствующего белка из печени млекопитающих. Остается неясным, каким образом сиаловая кислота у млекопитающих или галактоза у птиц и рептилий отщепляются от гликопротеидов плазмы *in vivo*; известно, однако, что многие ткани содержат сиалидазу и β -галактозидазу.

Биологическая активность описанных выше связывающих белков млекопитающих и птиц сходна с биологической активностью *лектинов* растений, которые также обладают способностью связывать специфические углеводы. Особенно много лектинов в семенах; конканавалин из канавалии мечевидной связывает α -D-маннозу, лектин из красной фасоли — N-ацетил-D-галактозамин, а лектин из зародышей пшеницы — N-ацетил-D-глюкозамин. Биологическая роль лектинов неизвестна, но по аналогии с предполагаемой функцией связывающих белков печени (которые можно рассматривать как животные лектины) можно полагать, что они участвуют в

компартиментализации специфических гликопротеидов внутри клетки. Действительно, лектинсвязывающая активность была обнаружена в лизосомах, мембранах аппарата Гольджи и микросомах клеток различных тканей животных.

29.2.7. Ферменты плазмы

Ферменты, присутствующие в плазме, освобождаются, вероятно, из клеток крови и других тканей в результате естественного лизиса последних. Большинство ферментов плазмы не выполняет метаболических функций, за исключением ферментов, участвующих в свертывании крови (см. ниже), в растворении внутрисосудистых сгустков крови (разд. 29.8) и функционирующих в системе комплемента (разд. 30.1.7). Активность ряда ферментов в плазме может быть полезным показателем некоторых патологических состояний. Так, уровень *сывороточной амилазы* повышается при острых панкреатитах; при раке простаты очень сильно повышается активность *кислой фосфатазы* (определяемая при pH 6), она снижается при эффективной терапии. При многих заболеваниях костной ткани заметно увеличивается активность *щелочной фосфатазы* (определяемая при pH 9); найдено, что уровень этого фермента сильно повышается при интенсивном лечении рахита и при других состояниях, при которых происходит быстрая регенерация костей; однако следует отметить, что высокий уровень щелочной фосфатазы наблюдается также при закупорке протоков печени.

Установлено, что уровень *глутамат-аспартатаминотрансферазы*, *лактатдегидрогеназы* и некоторых других ферментов в плазме имеет определенное значение для диагностики поражения миокарда и может служить прогностическим тестом при терапии заболеваний сердца. При болезнях печени также происходит повышение уровня этих и некоторых других ферментов, например, альдолазы.

29.3. Свертывание крови

При повреждении кровеносного сосуда кровотечение может продолжаться различное время. Если сосуд не очень велик, то кровотечение быстро прекращается, происходит *гемостаз*. В процессе гемостаза осуществляется несколько последовательных стадий. Вначале тромбоциты становятся «липкими» и быстро приклеиваются к стенке поврежденного или разорванного кровеносного сосуда, связываясь с такими структурными элементами соединительной ткани эндотелия, как коллагеновые волокна или базальные мембраны. Тромбоциты склеиваются также друг с другом и образуют в конце концов пробку, которая может остановить кровоте-

чение (если повреждение сосуда было небольшим). При агрегации тромбоцитов освобождаются вазоактивные амины, например серотонин и адреналин, а также метаболиты простагландинов, например тромбоксан A_2 (гл. 19), которые стимулируют сужение сосудов. Затем вокруг тромбоцитов и поврежденной ткани начинается свертывание крови, что приводит к образованию сгустка крови, или *тромба*, главного биохимического средства защиты от потери крови. Позднее активируется фибринолитическая система, обеспечивающая растворение тромба по мере заживления раны. Рассматривая биохимические процессы при гемостазе, необходимо получить ответы на следующие основные вопросы. Что инициирует тромбообразование при вытекании крови из сосуда? Какие вещества и реакции ответственны за образование сгустка? Какие факторы предотвращают образование тромба внутри здорового сосуда?

В образовании сгустка крови у млекопитающих принимает участие большое число белков плазмы. Свертывание может осуществляться с помощью двух механизмов, тесно связанных между собой, — так называемых *внешнего* и *внутреннего путей свертывания* (рис. 29.5). Каждый из этих механизмов тонко регулируется с помощью каскадной системы, подобной той, которая функционирует в регуляции метаболизма гликогена (гл. 15). На каждом из путей последовательно образующиеся ферменты активируют соответствующие зимогены, что приводит к завершающему результату: превращению растворимого белка плазмы *фибриногена* в нерастворимый белок *фибрин*, который и образует сгусток. Это превращение катализируется протеолитическим ферментом *тромбином*. В нормальных условиях его нет в крови, он образуется из своего неактивного зимогена, белка плазмы *протромбина*. Этот процесс осуществляется протеолитическим ферментом, названным *фактором X_a* , который также в обычных условиях отсутствует в крови; он образуется при кровопотере из своего зимогена (*фактора X*). Фактор X_a превращает протромбин в тромбин только в присутствии ионов Ca^{2+} и других факторов свертывания. Таким образом, свертывание крови по обоим механизмам включает эффективно регулируемую серию превращений неактивных зимогенов в активные ферменты, ведущую к образованию тромбина и превращению фибриногена в фибрин.

За исключением трех, все активируемые факторы свертывания (рис. 29.5) представляют собой *сериновые протеиназы*. Все они ингибируются, подобно трипсину (разд. 9.3), диизопропилфторфосфатом и гидролизуют пептидные связи, образованные карбоксильными группами остатков аргинина и лизина. Зимогены этих сериновых протеиназ имеют аминокислотные последовательности, гомологичные последовательностям панкреатических зимогенов — химотрипсина, трипсина и проэластазы. Эта гомология наводит на мысль о том, что гены зимогенов системы свертывания и

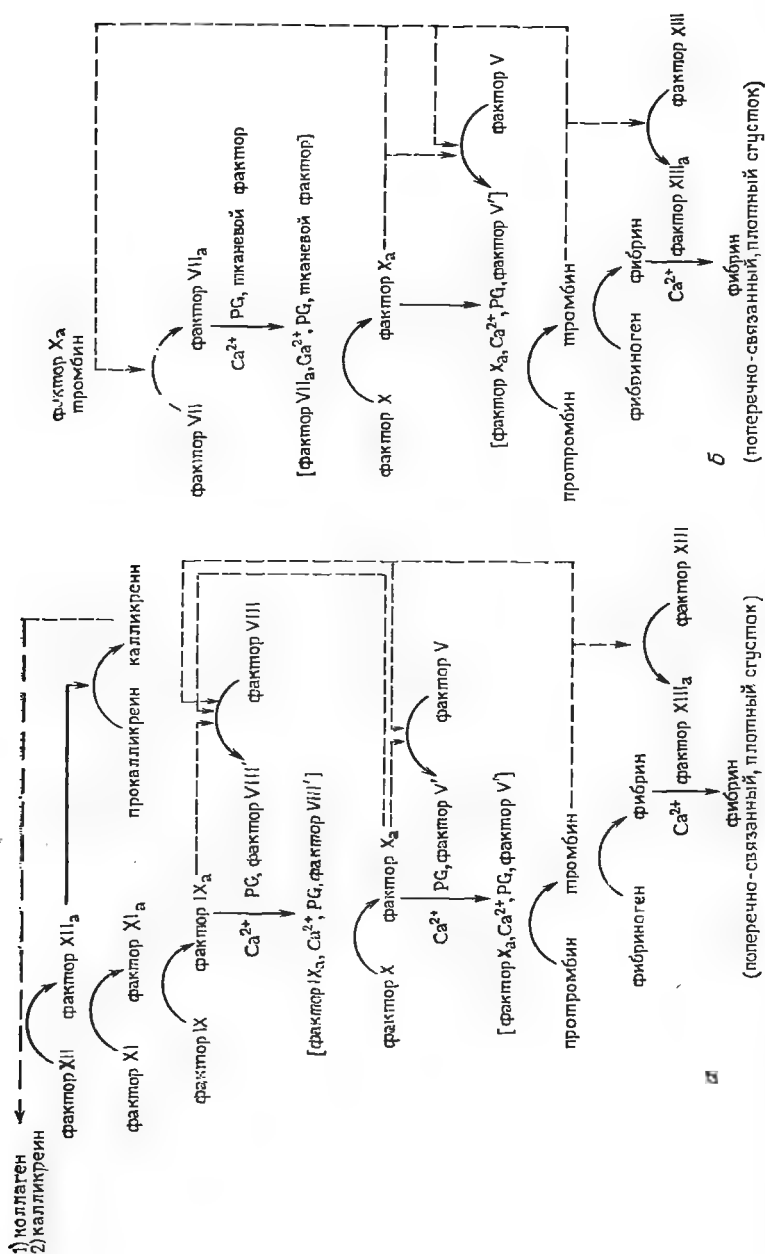


Рис. 29.5. Внутренний (а) и внешний (б) пути свертывания крови. Некоторые свойства каждого из факторов приведены в табл. 29.5. PG — фосфолипид. Пунктирные стрелки указывают на действие одних факторов свертывания на другие факторы, помимо тех, которые следуют далее в каскаде. Так, тромбин не только превращает фибриноген в фибрин, но и активирует также фактор XIII; он может, кроме того, действовать на более ранних стадиях каскада, активируя факторы V и VIII.

зимогенов панкреаса произошли в процессе эволюции позвоночных от общего гена-предшественника (гл. 27).

Каждый из факторов свертывания крови был выделен и в той или иной степени охарактеризован. Были определены также все стадии процесса свертывания, на которых проявляется действие того или иного фактора. Эти белки перечислены в табл. 29.5, в которой приведены их общепринятые наименования и некоторые химические свойства.

Многие из факторов были открыты в связи с тем, что у пациентов с болезнями крови, называемыми *гемофилиями*, они были либо неактивны, либо вообще отсутствовали. Эти наследственные пожизненные болезни характеризуются продолжительными кровотечениями, обусловленными сильным замедлением процесса свертывания. В пробирке плазма гемофиликов свертывается медленнее, чем нормальная плазма, однако время свертывания приближается к норме, если добавить плазму здорового человека или недостающий фактор свертывания. Имеется несколько типов гемофилии. Об этом свидетельствует то обстоятельство, что смесь плазмы от двух пациентов-гемофиликов свертывается быстрее, чем плазма каждого из них. Прежде чем обсуждать начальные стадии каждого из каскадов реакций (рис. 29.5), обратимся к двум последним, общим для обоих путей, стадиям свертывания.

29.3.1. Фибриноген, фибрин и фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII)

Концентрация фибриногена в плазме — около 0,3 г/100 мл. Он синтезируется в печени и у здоровых людей быстро обновляется с периодом полужизни 3,5—4 дня. Молекула фибриногена представляет собой вытянутый эллипсоид с размерами 90×450 Å. Три пары неидентичных полипептидных цепей (αA , βB и γ) фибриногена соединены дисульфидными мостиками. Молекулярная масса цепи αA — 63 500, βB — 56 000 и γ — 47 000. В каждой цепи имеются олигосахаридные группы, присоединяющиеся к белку по остаткам аспарагина.

Стадии превращения фибриногена в фибрин представлены на рис. 29.6. Вначале тромбин гидролизует одну специфическую связь Arg—Gly в каждой из цепей αA и βB ; в результате от N-концов отщепляются фибринопептиды А и В соответственно. На следующей стадии мономеры фибрина агрегируют с образованием *мягкого сгустка*, который называется *растворимым фибрином*, поскольку его можно перевести в раствор при снижении pH ниже 4,5 или повышении выше 9; он солюбилизируется также в 1 М мочеvine (pH 8, в отсутствие Ca^{2+}).

На завершающей стадии образования фибрина участвует *фактор XIII* (или *фибринстабилизирующий фактор FSF*), находя-

Таблица 29.5
Некоторые свойства фак

Обычное название	Фактор ^а	Путь свертывания		Молекулярная масса ^б	Содержание углеводов, %
		внутренний	внешний		
Фибриноген	I	+	+	340 000 (ч., б.)	4
Протромбин	II	+	+	68 700 (ч.)	8
Тканевый фактор	III	—	+	—	—
Ионы кальция	IV	+	+	—	—
Проакцелерин	V	+	+	300 000—400 000 (б.)	
Проаконвертин	VII	—	+	45 000 (б.)	
Антигемофильный фактор (AHF)	VIII	+	—	1,1 · 10 ⁶ (ч., б.)	6
Фактор Кристмаса	IX	+	—	55 400 (б.)	26
Фактор Стюарта	X	+	+	55 000 (б.)	10
Тромбопластин плазмы первоначальный (PTA)	XI	+	—	160 000 (ч., б.)	12
Фактор Хагемана (HF)	XII	+	—	74 000 (б.)	15
Фибринстабилизирующий фактор (FSF) XIII	XIII	+	+	146 000 (ч.) (в тромбоцитах) 320 000 (ч.) (в плазме)	2,5

^а Активированный фактор V был однажды по ошибке принят за новый фактор свертывания.
^б ч. — человеческий, б. — бычий.

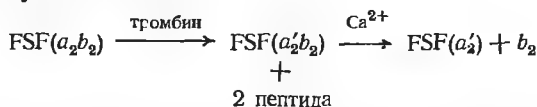
щийся в тромбоцитах и в плазме. FSF из тромбоцитов состоит из двух идентичных α -цепей (M 70 000). FSF из плазмы содержит две α -цепи, идентичные цепям FSF из тромбоцитов, и две β -цепи (M 90 000), содержащие углеводы (~5%). Обе формы фактора XIII являются зимогенами, которые активируются тромбином, гидролизующим одну специфическую связь Arg—Gly в N-концевой части каждой α -цепи. При этом освобождаются два идентичных пептида, содержащие по 37 аминокислот. После модификации в результате действия тромбина фактор FSF тромбоцитов, обозначаемый α_2 , оказывается ферментативно активным; соответствующий же фактор плазмы $\alpha_2\beta_2$ остается неактивным до тех пор, пока

торов свертывания крови

Наследственное заболевание или состояние, обусловленное недостатком витамина К, вызывающее снижение содержания фактора	Продукт активации	
	Название	Молекулярная масса
Афибриногенемия, гипофибриногенемия	Фибрин	Очень большой полимер
Гипопротромбинемия, недостаток витамина К	Тромбин, II _a	38 000
Врожденная парагемофилия	Акцелерин, V'	
Недостаток витамина К	Конвертин, VII _a	
Классическая гемофилия (гемофилия А)	Активированный АНФ, VIII'	
Гемофилия В, недостаток витамина К	Активированный фактор Кристмаса, IX _a	46 500
Врожденная недостаточность, недостаток витамина К	Активированный фактор Стюарта, X _a	40 000
Гемофилия С	Активированный РТА, XI _a	160 000
Врожденная недостаточность	Активированный HF, XII _a	
Врожденная недостаточность	Активированный FSF, XIII _a	140 000 (в тромбоцитах и плазме)

вация и назван фактором VI.

не произойдет отделения *b*-цепей от *a*'-цепей. Этот процесс происходит в присутствии Ca²⁺:



Активация фактора тромбоцитов происходит значительно быстрее, чем фактора плазмы; это позволяет предположить, что неактивные субъединицы *b* регулируют процесс взаимодействия с тромбином.

Активированный фактор XIII (*a*) является *трансглутаминазой*, которая катализирует образование ковалентной поперечной сшив-

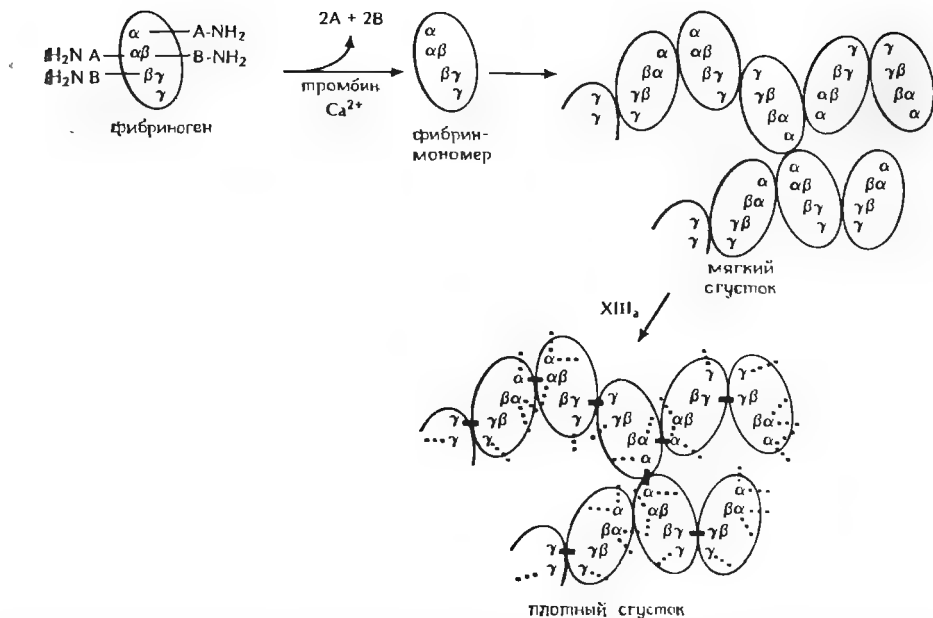
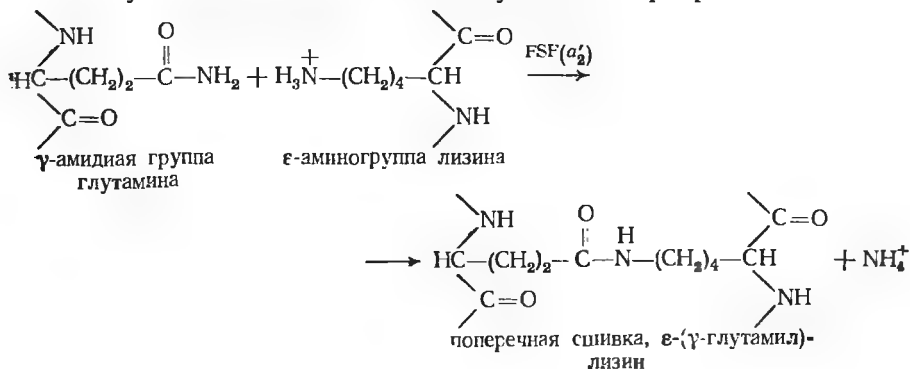


Рис. 29.6. Схема образования поперечных связей в фибриногене. Тромбин гидролизует по одной пептидной связи в каждой из α - и β -цепей фибриногена, в результате чего из N-концевой части каждой цепи освобождаются фибринопептиды А и В соответственно. У человека фибринопептид А содержит 16, а фибринопептид В — 14 аминокислот. Образующиеся мономеры фибрина агрегируют с образованием мягкого сгустка. Затем образуется плотный сгусток в результате действия фактора XIII_a, который катализирует образование ϵ -(γ -глутамил)лизиновых поперечных связей между остатками глутамина и лизина, сближаемых при образовании мягкого сгустка. Каждая γ -цепь образует связь только с одной γ -цепью, в то время как каждая α -цепь — по крайней мере с двумя другими α -цепями. Короткие жирные черточки обозначают места сшивок, пунктир — другие места потенциальных сшивок.

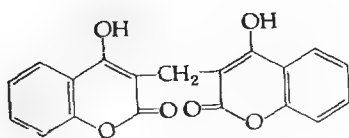
ки между полипептидными цепями субъединиц фибрина:



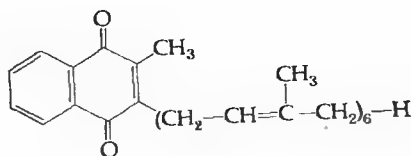
Образующиеся ϵ -(γ -глутамил)лизиновые поперечные сшивки связывают боковые цепи глутамина одной мономерной молекулы фибрина с боковыми цепями лизина другой молекулы; в результате образуется сильно сшитая межмолекулярная сетка мономеров фибрина, образующая плотный нерастворимый сгусток, *твердый сгусток*. γ -Цепи образуют сшивки быстрее, чем α -цепи, а β -цепи вообще не образуют сшивок. После восстановления в сильно сшитом фибрине всех дисульфидных связей можно выделить сильно полимеризованные α -цепи, мономерные β -цепи и димерные γ -цепи. В димере γ - γ обнаружены две сшивки. Число сшивок в полимере α -цепей неизвестно.

29.3.2. Протромбин и образование тромбина

Внутривенное введение тромбина вызывает образование внутрисосудистых тромбов; следовательно, в норме кровь остается жидкой в сосудах вследствие отсутствия тромбина. Дефицит протромбина в плазме (*гипопротромбинемия*) нередко наблюдается при обтурационной желтухе и других заболеваниях печени. Протромбин синтезируется в печени. Для его образования необходимо адекватное поступление с пищей витамина К (гл. 51), который необходим также для биосинтеза факторов свертывания VII, IX и X. Синтез всех этих факторов нарушается у лиц, принимающих *дикумарин* — антагонист витамина К. Дикумарин был выделен из загнившего клеверного сена; оказалось, что именно это вещество является фактором, вызывающим геморрагическое заболевание у коров.



дикумарин
[3,3'-метилеи-бис-(4-оксикумарин)]

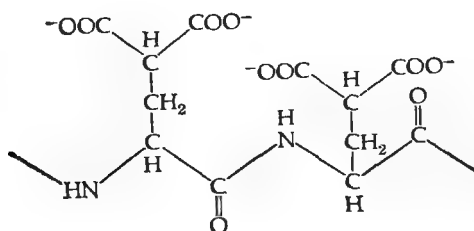


витамин К₂
(в форме хинона)

Дикумарин используется как лечебное средство при состояниях, сопровождающихся тромбозами, для уменьшения склонности к образованию сгустков, а также как эффективный крысиный яд. Для предотвращения геморрагии, вызываемой введением дикумарина, следует принимать витамин К.

У животных, которым скармливали дикумарин, молекула протромбина оказывается несколько измененной; она медленнее превращается в тромбин и отличается подвижностью при электрофорезе. В то время как молекула «нормального» тромбина связы-

вает четыре атома Ca^{2+} в условиях 1 мМ раствора, молекула «ненормального» белка связывает менее одного атома (в тех же условиях). Следовательно, витамин К ответствен за образование специфических участков связывания Ca^{2+} у протромбина. Сильно связывающие Ca^{2+} участки образуются близко расположенными остатками γ -карбоксиглутаминовой кислоты в N-концевой области молекулы протромбина; эти остатки находятся в положениях 7, 8, 15, 17, 20, 21, 26, 27, 30 и 33. В «ненормальном» протромбине, имеющемся у животных с недостатком витамина К или получавших дикумарин, в этих положениях находится глутаминовая кислота. До этого открытия γ -карбоксиглутаминовую кислоту в составе белков не обнаруживали; в настоящее время показано, что она входит в состав всех витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X). У всех этих зимогенов остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты локализуются в N-концевой части последовательности, и именно эта часть пептидной цепи отщепляется от молекулы при ее активации протеиназами.



Некоторые другие белки, не имеющие отношения к свертыванию крови, также содержат остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты; в их число входят сериновая протеиназа с неизвестной функцией из крови быка, а также некоторые белки, экстрагируемые из костной ткани. γ -Карбоксиглутаминовая кислота, как и другие производные малоновой кислоты, неустойчива при кислотном гидролизе (из нее образуются глутаминовая кислота и CO_2); этим объясняется то обстоятельство, что до недавнего времени она не была обнаружена в составе белков. Следует отметить, впрочем, что многие кальцийсвязывающие белки не содержат γ -карбоксиглутаминовой кислоты.

γ -Карбоксиглутамат образуется в белке посттрансляционно в результате реакции, зависящей от витамина К. У крыс с недостатком витамина К белок, находящийся во фракции частиц гомогената печени, включает ^{14}C из $\text{H}^{14}\text{CO}_3^-$ при добавлении витамина К. Это включение ингибируется дикумарином, но происходит в присутствии ингибиторов белкового синтеза. Как выяснилось, большая часть ^{14}C -меченого белка, экстрагируемого из этой фрак-

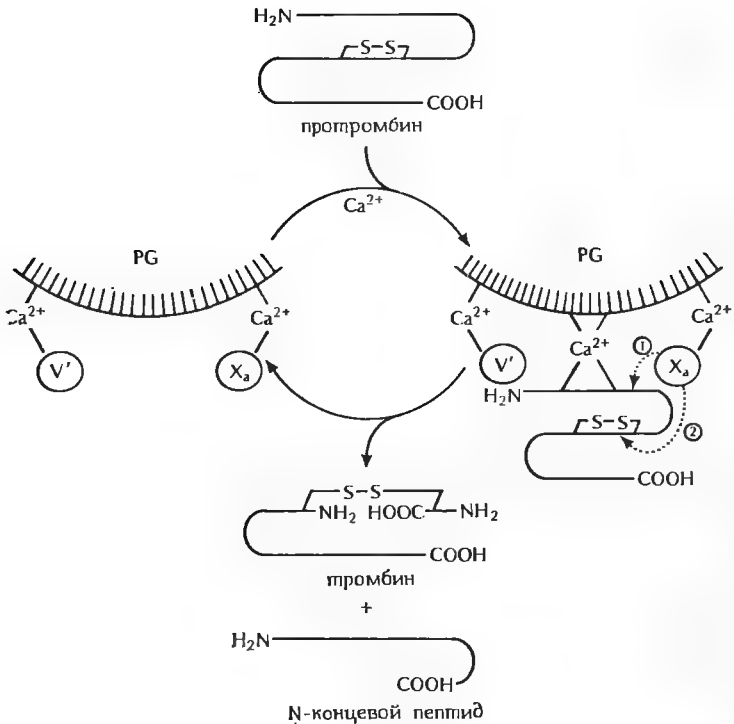


Рис. 29.7. Схема активации протромбина. Фосфолипидные (PG) везикулы связывают факторы X_a и V' при участии Ca^{2+} . Протромбин взаимодействует с комплексом $PG-X_a-V'$ своим N-концевым участком, который содержит остаток γ -карбоксиглутамата. Это взаимодействие также зависит от присутствия Ca^{2+} . Затем фактор X_a гидролизует две пептидные связи в протромбине (стадия 1), что приводит к образованию каталитически неактивного пептида (M 33 500), содержащего остаток γ -карбоксиглутамата, а на стадии 2 гидролизует молекулу по связи Arg—Ile, что приводит к ее активации, т. е. появлению протеолитической активности. Расщепление на первой стадии позволяет молекуле диссоциировать из комплекса.

ции частиц, является протромбином, содержащим остатки γ -карбоксиглутамата в N-концевой части. Детали реакции карбоксилирования пока неясны, но известно, что она зависит от присутствия кислорода и что *in vitro* активной является гидрохиноновая форма витамина К. Хиноновая форма витамина может быть превращена в гидрохиноновую ферментативным путем при участии NADH или NADPH. Известно также, что менадион (гл. 51), синтетическое соединение, проявляющее активность витамина К при пероральном введении, неактивно в системе *in vitro*.

Механизм активации протромбина показан на рис. 29.7. Наиболее эффективно протромбин активируется, будучи связанным с содержащими фосфоглицериды (PG) везикулами, которые поставляются тромбоцитами; при этом необходимы факторы X_a и V' . Связывание каждого из этих факторов с фосфоглицеридом происходит в присутствии Ca^{2+} . Образование фактора X_a описано ниже (разд. 29.4). Фактор V' , активная форма фактора V, образуется в результате ограниченного протеолиза V, осуществляемого либо фактором X_a , либо самим тромбином (после активации следовых количеств протромбина).

Фактор V был открыт при изучении генетической болезни, *врожденной парагемофилии*, которая характеризуется продолжительными кровотечениями; было установлено, что это заболевание связано с отсутствием в плазме белка, обозначаемого как фактор V (табл. 29.5), с неизвестной ферментативной активностью.

Роль фактора V' неясна; предполагается, что в комплексе с фосфоглицеридом он может являться субстратсвязывающим белком, способствующим благоприятной взаимной ориентации фактора X_a и протромбина и ускоряющим тем самым образование тромбина (рис. 29.7).

Образовавшийся тромбин диссоциирует из комплекса с фосфоглицеридом, поскольку он больше не удерживается участком молекулы, содержащим γ -карбоксиглутаматные Ca^{2+} -связывающие участки. Освобождающиеся γ -карбоксиглутаматсодержащие фрагменты могут также являться регуляторами превращения протромбина, поскольку (при накоплении) они тормозят образование тромбина.

29.4. Внутренний механизм свертывания крови

Активация протромбина и образование поперечно связанного фибрина в результате совместного действия тромбина и фактора XIII происходит одинаково при внутреннем и внешнем путях свертывания (рис. 29.5). Однако факторы VIII, IX, XI и XII действуют только на внутреннем пути, приводя в конечном счете к превращению фактора X в фактор X_a , что достаточно для протекания всего каскада реакций.

Первая стадия внутреннего пути, называемая *контактной фазой*, — активация фактора XII (фактора Хагемана). Механизм активации не выяснен полностью; известно, однако, что фактор XII должен войти в контакт с поверхностью. Это взаимодействие «запускает» превращение фактора XII в активную форму — XII_a . *In vitro* фактор XII взаимодействует со стеклом или каолином, а в организме он может связываться коллагеном или *каллиногеном* (гл. 38). Связывание с этими веществами или просто контакт с ними может, как полагают, переводить фактор XII в такое кон-

формационное состояние, в котором он является протеолитически активным. Комплекс фактора XII с каллиногеном превращает далее *прекалликреин* в *калликреин* путем протеолиза (гл. 38). Затем уже калликреин активирует фактор XII. В результате этой серии реакций значительно ускоряется образование фактора XII_a, который на следующей стадии внутреннего пути активирует фактор XI. Оказалось, что сильным активатором фактора XI является также комплекс фактора XII_a с каллиногеном. Следует отметить, что роль фактора XII точно не установлена, поскольку отсутствие его не приводит к серьезным нарушениям механизма свертывания. О важности внутреннего пути свертывания свидетельствует то обстоятельство, что у пациентов, у которых отсутствует любой из факторов (XI, IX или VIII), наблюдается выраженная геморрагическая болезнь.

На следующей стадии фактор XII_a гидролизует внутренние пептидные связи в молекуле фактора XI, в результате чего образуется фактор XI_a, также являющийся протеолитическим ферментом. Третья стадия — активация фактором XI_a фактора IX с образованием фактора IX_a; для этой реакции абсолютно необходим Ca²⁺.

Фактор IX_a является протеолитическим ферментом, расщепляющим связи Arg—Gly. В присутствии Ca²⁺ и фосфоглицеридов он взаимодействует с фактором VIII, образуя комплекс, который активирует фактор X. Этот активный комплекс аналогичен описанному ранее комплексу факторов X_a и V' с фосфоглицеридом и Ca²⁺, который превращает протромбин в тромбин (рис. 29.7). Источником фосфоглицеридов служат тромбоциты. Фактор VIII активируется путем протеолиза, и, вероятно, *in vivo* в этом процессе принимают участие фактор X_a, тромбин и фактор XI_a. Ферментативной активностью фактор VIII не обладает или по крайней мере она неизвестна; полагают, что он способствует осуществляемому при участии Ca²⁺ связыванию фактора IX_a с фосфоглицеридом (подобно действию фактора V' при активации протромбина). Комплекс фактора IX_a, Ca²⁺ и фосфоглицерида активирует фактор X медленно, добавление фактора VIII ускоряет реакцию примерно в тысячу раз. Поскольку фактор IX содержит остатки γ-карбоксиглутамата и синтез его в печени зависит от присутствия витамина K, считают, что в связывании фактора IX_a с фосфоглицеридом, как и в случае протромбина, участвует Ca²⁺ (рис. 29.7).

Фактор VIII неактивен у людей, больных гемофилией А. Это рецессивное наследственное заболевание, сцепленное с полом, вызвано мутацией в одном из генов X-хромосомы. Это классический тип гемофилии; гемофилия А — наиболее часто встречающееся наследственное заболевание, связанное с нарушением свертывания крови (1 случай на 10 000 новорожденных). Низкая концентрация фактора VIII наблюдается также при нарушении свертывания крови, называемом *болезнью Виллебранда*, которая передается

аутосомным доминантным геном. При этом заболевании наблюдается также более медленная агрегация тромбоцитов; на основании этого факта было сделано предположение, что в плазме больных отсутствует специфический фактор агрегации тромбоцитов. Следует отметить, что у тех пациентов с болезнью Виллебранда, у которых активность фактора VIII сильно снижена, не удается обнаружить иммунологическим методом белок фактора VIII ($M 1 \cdot 10^6$) (табл. 29.5).

27.5. Внешний путь свертывания крови

Свертывание крови, протекающее по внутреннему пути, инициируемо контактными реакциями, осуществляется весьма медленно; так, в стеклянной пробирке даже богатая тромбоцитами плазма может не образовывать видимого сгустка в течение 5—15 мин. Быстрое же свертывание осуществляется при действии факторов III и VII, компонентов внешнего пути (рис. 29.5), в сочетании с компонентами последних стадий, общими для обоих путей.

Тканевый фактор, инициирующий свертывание, часто называемый *тромбопластином*, охарактеризован еще недостаточно. Кроме тех тканей, о которых уже говорилось, он найден в кровеносных сосудах, лейкоцитах и в плазматических мембранах эндотелиальных клеток; при поражении эндотелия сосудов этот тканевый фактор освобождается и инициирует быстрое свертывание крови по внешнему пути. По-видимому, этот фактор имеет липопротеидную природу, некоторые его препараты обладают протеолитической активностью. Активность очищенных препаратов часто значительно увеличивается в присутствии фосфолипидов.

Из плазмы человека получен чистый фактор VII; он активируется фактором X_a или тромбином в присутствии Ca^{2+} и фосфолипидов. Фактор VII_a является протеолитическим ферментом, который совместно с тканевым фактором активирует фактор X. Поскольку синтез фактора VII зависит от витамина K, а сам фактор содержит γ -карбоксиглутамат, возможно, что активация фактора X осуществляется фактором VII в комплексе с Ca^{2+} и фосфолипидом подобно тому, как происходит активация протромбина (рис. 29.7).

29.6. Тромбоциты (кровяные пластинки)

Тромбоциты — это непигментированные безъядерные клетки, они образуются мегакариоцитами костного мозга. Их важное значение для процесса свертывания крови становится очевидным при нарушении целостности кровеносного сосуда; тромбоциты очень

быстро, в течение секунд, накапливаются в месте повреждения, образуя пробку. После агрегации на месте повреждения тромбоциты служат ядрами, вокруг которых формируются нити фибрина; далее тромбоциты легко лизируются, высвобождая фактор XIII, фосфолипиды и вазоактивные медиаторы (разд. 19.4.3). Образовавшийся сгусток сокращается, выделяя сыворотку. Сокращение вызывается, по-видимому, присутствующим в мембране тромбоцитов сократительным белком *тромбостенином*, сходным с актомиозином мышц (или, возможно, идентичным ему) (гл. 36). Увеличение продолжительности кровотечения наблюдается при *тромбоцитопении* (недостаток тромбоцитов), вызываемой различными токсическими агентами, в том числе некоторыми лекарствами, ионизирующей радиацией и некоторыми инфекциями. Тромбоцитопения может также наблюдаться при болезнях крови, например при анемии и некоторых видах лейкозией.

Для предотвращения лизиса тромбоцитов при взятии крови следует пользоваться иглами, трубками, стеклянными сосудами, покрытыми силиконом или каким-либо другим водоотталкивающим полимером. При контакте с такими несмачиваемыми, гладкими поверхностями тромбоциты остаются интактными, и свертывание предотвращается. Если удалить тромбоциты из плазмы человека с помощью скоростного центрифугирования, то в силиконированной посуде она может сохраняться, не коагулируя, длительное время даже в отсутствие кальцийсвязывающих соединений. Добавление к такой плазме экстракта тромбоцитов или лизированных тромбоцитов приводит к быстрому ее свертыванию.

29.7. Антикоагулянты

Некоторые вещества обладают способностью предотвращать свертывание крови; удаление Ca^{2+} , играющего важную роль на многих стадиях этого процесса, эффективно предотвращает свертывание. Добавление оксалата или фторида, прочно связывающих Ca^{2+} , лишает кровь способности свертываться. Использование для этой же цели нетоксичного цитрата позволило осуществить в больших масштабах консервирование цельной крови и плазмы для трансфузии. Цельную кровь можно декальцинировать также с помощью катионообменных смол.

Как отмечалось ранее, для уменьшения тенденции к быстрому тромбообразованию при некоторых заболеваниях используется терапия дикумарином. Для этой цели используется также гепарин (гл. 38), чаще всего при хирургическом вмешательстве или после него. Этот природный сульфатированный кислый полисахарид найден во многих тканях, он образуется в метакроматических гранулах тучных клеток, которые располагаются главным образом вдоль

стенок кровеносных сосудов. Гепарин предотвращает активацию факторов свертывания как *in vivo*, так и *in vitro*, но не действует непосредственно на сами факторы. Его противосвертывающая активность зависит от находящегося в плазме белкового ингибитора сериновых протеиназ, названного *антитромбином III*. Этот ингибитор ($M\ 62\ 000$) взаимодействует с несколькими факторами свертывания (II_a , IX_a , X_a , XI_a , XII_a и калликреином), образуя комплексы со стехиометрией 1:1, лишенные протеолитической активности. В отсутствие гепарина такие комплексы образуются медленно (10—30 мин *in vitro*), а в присутствии гепарина для образования неактивного комплекса требуется несколько секунд. Комплексы антитромбина III с протеиназами не диссоциируют даже в денатурирующих условиях.

Механизм ингибирования факторов свертывания антитромбином III в деталях пока неясен. Однако известно, что гепаринсвязывающий центр ингибитора взаимодействует с олигосахаридным фрагментом гепарина, состоящим из 12 остатков, и наиболее прочно связывается с препаратами гепарина, богатыми сульфатными остатками (гл. 38). Полагают, что связывание гепарина индуцирует конформационную перестройку молекулы ингибитора, которая благоприятна для комплементарного взаимодействия между ингибитором и активированным фактором свертывания. Активированный гепарином ингибитор взаимодействует с активным центром фактора свертывания, предотвращая тем самым его участие в процессе свертывания. Гепаринсульфат находится на поверхности тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Локализация гепарина на клеточной поверхности, на которой, как полагают, активируются ферменты системы свертывания, может предотвращать образование тромбов или действие протеолитических ферментов.

В плазме имеются и другие ингибиторы протеиназ, но на их действие, гепарин не оказывает влияния. α_2 -Макроглобулин (разд. 29.2.2.3) ингибирует наряду с тромбином, плазмином и калликреином многие другие протеиназы. Интер- α -трипсиновый ингибитор (разд. 29.2.2.3) и α_1 -антитрипсин также ингибируют многие сериновые протеиназы, в том числе плазмин, однако неясно, являются ли эти ингибиторы эффективными.

29.8. Растворение сгустков крови

Растворение фибрина в сгустках крови, или *фибринолиз*, обычно происходит под действием протеиназы *плазмина* (фибринолизина) в течение нескольких дней после образования сгустка. Плазмин образуется в результате активации находящегося в плазме зимогена *плазминогена*, который синтезируется в почках. Некоторые «необычные» протеиназы, в том числе протеиназа из змеиного

яда, а также фермент *стрептокиназа* из гемолитического стрептококка, активируют плазминоген. Фермент *урокиназа* (который можно выделить из мочи человека) является физиологическим активатором; он находится, по-видимому, во многих тканях. На процесс активации плазминогена оказывают влияние различные факторы, в том числе физические упражнения, эмоциональные напряжения или введение норадреналина. Плазмин гидролизует не только фибрин, он может гидролизовать также и циркулирующий фибриноген, особенно его α -цепи; многие препараты фибриногена, выделенные из плазмы, содержат частично расщепленные α -цепи. Плазмин гидролизует в фибрине пептидные связи, образованные аргинином и лизином, при этом образуются растворимые пептидные фрагменты. Пептидные связи в α -цепях гидролизуются быстрее, чем в β - и γ -цепях.

Вероятно также, что действие плазмина обеспечивает рассасывание внутрисосудистых тромбов, которые могут образоваться случайно, не вызывая патологических явлений. Комплекс антитромбин — гепарин тормозит действие плазмина и, возможно, участвует в регуляции фибринолиза.

29.9. Регуляция свертывания крови

В нормальных условиях внутрисосудистое свертывание крови не происходит, либо оно протекает в очень незначительной степени; если же коагуляция начинается, то она обычно связана с повреждением сосуда. Тонкая регуляция процесса свертывания крови является результатом взаимодействия многих факторов.

1) Присутствие в плазме целого ряда ингибиторов активированных факторов свертывания ограничивает время действия последних. Кроме того, некоторые факторы прочно связываются со сгустком, что приводит к ограничению их действия. Факторы VIII и V в активированном состоянии очень лабильны, вероятно, вследствие протеолиза другими активированными факторами. Фактор V и некоторые другие быстро исчезают при хранении плазмы.

2) Концентрация активированных факторов свертывания сильно уменьшается вследствие их разведения протекающей кровью. Поэтому массивные тромбы не образуются в больших сосудах с быстрым кровотоком, но могут образовываться при заболеваниях, сопровождающихся венозным стазом, при котором скорость тока снижена.

3) Активированные факторы свертывания крови (в противоположность их зимогенам) быстро удаляются из крови гепатоцитами печени.

4) Внутренний и внешний каскадные механизмы свертывания (рис. 29.5) обеспечивают широкие возможности для регуляции свертывания крови.

Как во всех биохимических каскадах, эффект инициирующего фактора, запускающего первую реакцию, многократно усиливается на следующих стадиях каскада. Всего несколько молекул фактора XII_a необходимо для активации сотен молекул фактора XI, который в свою очередь может активировать тысячи молекул фактора IX и так далее вниз по каскаду. В результате образуется значительное количество фибрина. Содержание каждого из факторов свертывания в плазме показывает количество, необходимое для запуска следующей стадии каскада. Так, например, концентрации факторов VII, V, II и фибриногена составляют соответственно 0,015, 0,9, 12 и 360 мг/100 мл плазмы.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Allison A. C., ed., *Structure and Function of Plasma Proteins*, vols. 1 and 2, Plenum Press, New York, 1973.
- Bang N. V., Beller F. K., Deutsch E., Mammen E. F., eds., *Thrombosis and Bleeding Disorders*, Academic Press, Inc., New York, 1971.
- Kowalski E., Niewiarowski S., eds., *Biochemistry of Blood Platelets*, Academic Press, Inc., New York, 1967.
- Putnam F. W., ed., *The Plasma Proteins*, 2d ed., vols. I and II, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Rothschild M. A., Waldmann T., eds., *Plasma Protein Metabolism: Regulation of Synthesis, Distribution, and Degradation*, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Schultze H. E., Heremans J. F., *Molecular Biology of Human Proteins with Special Reference to Plasma Proteins*, vol. 1: Nature and Metabolism of Extracellular Proteins, vol. 2: Physiology and Pathology of Plasma Proteins, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1966, 1967.
- Smellie R. M. S., ed., *Plasma Lipoproteins*, Academic Press, Inc., New York, 1971.

Обзорные статьи

- Ashwell G., Morrel A. G., *Membrane Glycoproteins and Recognition Phenomena*, Trends Biochem. Sci., 2, 76—78, 1977.
- Davie E. W., Fujikawa K., *Basic Mechanisms in Blood Coagulation*, Annu. Rev. Biochem., 44, 799—829, 1975.
- Jackson R. L., Morrisett J. D., Gotto A. M., Jr., *Lipoprotein Structure and Metabolism*, Physiol. Rev., 56, 259—316, 1976.
- Lis H., Sharon N., *The Biochemistry of Plant Lectins*, Annu. Rev. Biochem., 42, 541—574, 1973.
- Ratnoff O. D., *Hereditary Disorders of Hemostasis*, pp. 1670—1709 in J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden and D. S. Fredrickson, eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3d ed., McGraw-Hill, Book Company, New York, 1972.
- Stenflo J., Suttie J. W., *Vitamin K-Dependent Formation of γ -Carboxyglutamic Acid*, Annu. Rev. Biochem., 46, 157—172, 1977.
- Suttie J. W., Jackson C. R., *Prothrombin Structure. Activation, and Biosynthesis*, Physiol. Rev., 57, 71—108, 1977.
- Turpie A. G. G., McNicol G. P., Douglas A. S., *Platelets: Haemostasis and Thrombosis*, pp. 249—301 in A. Goldberg and M. C. Brain, eds., *Recent Advances in Haematology*, Churchill-Livingstone, Edinburgh and London, 1971.

Глава 30

ИММУНОХИМИЯ И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА

Введение чужеродных белков, *антигенов*, в организм определенных позвоночных животных вызывает образование специфических белков, *антител*. Хотя образование антител обычно наблюдается при введении белков, однако многие полисахариды, например полисахариды капсулы пневмококков и других микроорганизмов, также являются антигенами. Кроме того, антигенные свойства проявляют нуклеиновые кислоты и сложные липиды. Специфические антитела могут образоваться также и к низкомолекулярным веществам, таким, как стероиды, некоторые лекарственные вещества и т. д., если они были предварительно ковалентно связаны с белком-носителем, например альбумином. Рассматриваемые низкомолекулярные вещества называют *гаптенами*. Одна популяция образующихся антител специфична к гаптену, другая — к носителю. При взаимодействии антител с антигенами может образовываться видимый осадок; отсюда термин — *реакция преципитации*. Антитела, вырабатываемые при введении токсинов, называют *антитоксинами*. Если антигенами служат клетки, например эритроциты животного другого вида или бактерии, и если взаимодействие с соответствующими антителами приводит к склеиванию клеток, то такие антитела называют *агглютинидами*. Если при взаимодействии с антителами клетки лизируются, то антитела называют *лизинами*. Каждый антиген вызывает образование специфических антител.

Антитела образуются в клетках ретикулоэндотелиальной и лимфоидной систем (см. ниже). Поскольку индивидуум на протяжении своей жизни встречается с множеством разных микроорганизмов и антигенов, то в норме в плазме содержится огромное число различных антител. Иммулитет к определенным патогенным вирусам или бактериям обусловлен наличием соответствующих специфических антител.

Активный искусственный иммунитет создается при введении в организм непатогенного антигена, например убитых бактерий *Haemophilus pertussis* (микроорганизма, вызывающего коклюш), или

токсоида, получаемого путем обработки формальдегидом токсинов дифтерийной или столбнячной палочки. После прививки у человека вырабатываются специфические антитела, способные реагировать с живым микроорганизмом или естественным токсином, т. е. возникает активный иммунитет. Временный пассивный иммунитет обеспечивается введением антител, выработанных другим, иммунным организмом животного того же или даже другого вида. Для лечения дифтерии и столбняка используют плазму иммунизированных лошадей, содержащую антитела к соответствующим токсинам.

Плазма здорового человека, не болевшего в последнее время инфекционными заболеваниями, содержит сотни различных антител (каждое в относительно небольших количествах), что является следствием происходивших ранее контактов со многими чужеродными белками. Если в организм попадает антиген, с которым ранее не было контакта, то антитела к нему появляются в крови через несколько дней. Повторный контакт с антигеном приводит к увеличению количества антител в плазме. Систематическое введение антигена, с которым организм уже встречался ранее, вызывает быстрое появление в плазме больших количеств антител. Подобную ответную реакцию наблюдали при введении бесчисленного множества природных и синтетических антигенов. Каждый антиген инициирует синтез строго специфических антител. Все антитела являются белками. Естественно возникает ряд вопросов. Сколько различных белков-антител вырабатывается в ответ на введение одного антигена? Какова структура антитела? Как оно реагирует с антигеном? Каким образом антиген стимулирует образование специфических антител?

Данный антиген вызывает образование не одного, а нескольких реагирующих с ним антител. В общем чем сложнее антиген (сложным антигеном является, например, большой белок), тем больше число образующихся в ответ на его введение различных антител. Однако и простые антигены также вызывают образование семейства антител. Каждая молекула антитела бифункциональна, т. е. имеет два связывающих антиген участка. Если антиген также бифункционален, то его реакция с антителом может привести к преципитации. В отношении природы взаимодействия антигена и антитела можно только констатировать, что, поскольку связывающий участок антитела образован аминокислотными остатками, это взаимодействие аналогично образованию фермент-субстратного комплекса и может осуществляться за счет электростатических сил, водородных связей и гидрофобных сил. Так как большинство антигенов являются относительно крупными молекулами (во всяком случае, не меньше тетрасахарида или низкомолекулярного белка), между антигеном и антителом могут возникать множественные контакты.

30.1. Иммуноглобулины

30.1.1. Номенклатура и первичная структура

Антитела — это белки плазмы, входящие в группу иммуноглобулинов (однако не все иммуноглобулины являются антителами). Номенклатура иммуноглобулинов приведена в табл. 30.1. Выделяют три основных класса иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM; минорные классы иммуноглобулинов плазмы человека обозначаются как IgD и IgE. Иммуноглобулины разных классов дифференцируют по седиментационным и электрофоретическим характеристикам, а также по появлению необычно больших количеств определенного класса иммуноглобулинов при некоторых состояниях организма. Аналогичные классы обнаружены и у других млекопитающих; они, вероятно, гомологичны соответствующим иммуноглобулинам человека.

Из данных табл. 30.1 видно, что молекулярная масса большинства антител характеризуется величинами либо порядка 150 000, либо (в случае IgA и IgM) кратными величинами. Все иммуноглобулины состоят из субъединиц, соединенных дисульфидными связями, которые могут быть восстановлены реагентами типа меркаптоэтанола (гл. 6); при этом освобождаются субъединицы двух типов: L (легкие цепи, M 23 000) и H (тяжелые цепи, M 50 000—70 000). Каждый из 5 классов иммуноглобулинов содержит по крайней мере две L- и две H-цепи, соединенные дисульфидными связями, как показано на рис. 30.1. IgA и IgM представляют собой олигомеры, повторяющейся единицей которых является четырехцепочечная структура. В состав иммуноглобулинов человека может входить один из двух типов L-цепей: либо κ (каппа), либо λ (лямбда); эти цепи имеют различные, однако гомологичные аминокислотные последовательности. Каждый класс иммуноглобулинов имеет определенную H-цепь: γ в IgG, α в IgA, μ в IgM, δ в IgD и ϵ в IgE. Так же как у κ - и λ -цепей, аминокислотные последовательности H-цепей различаются, но гомологичны. Кроме того, у тяжелых цепей известно несколько подклассов; для γ -цепей их четыре: γ_1 , γ_2 , γ_3 и γ_4 , а соответствующие иммуноглобулины — IgG1, IgG2 и т. д. В пределах подкласса первичные структуры H-цепей также различаются, однако обнаруживают очень высокую степень гомологии. Известны также α_1 - и α_2 -цепи подклассов IgA. Все ковалентно связанные углеводные фрагменты иммуноглобулинов входят в состав H-цепей.

Термин *иммуноглобулины* относится не только к нормальным классам антител (рис. 30.1), но и к большому числу патологических белков, обычно называемых *миеломными белками*. Эти белки синтезируются в большом количестве при множественной миеломе, злокачественном заболевании, при котором переродившиеся

Таблица 30.1
Классы иммуноглобулинов человека^а

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Тяжелые цепи: класс подклассы	γ $\gamma_1, \gamma_2,$ γ_3, γ_4 53 000	α α_1, α_2	μ	δ	ϵ
<i>M</i>		64 000	70 000	58 000	75 000
Легкие цепи: <i>M</i> 22 500					
Формула	κ, λ $\kappa_2\gamma_2$ или $\lambda_2\gamma_2$	κ, λ $(\kappa_2\alpha_2)_n$ или $(\lambda_2\alpha_2)_n$, где $n = 2, 4$	κ, λ $(\kappa_2\mu_2)_n$ или $(\lambda_2\mu_2)_n$, где $n = 5$ или кратно 5	κ, λ $\kappa_2\delta_2$ или $\lambda_2\delta_2$	κ, λ $\kappa_2\epsilon_2$ или $\lambda_2\epsilon_2$
<i>S</i> _{20, w}	6,5—7,0		18—20	6,2—6,8	7,9
<i>M</i>	150 000	360 000—720 000	950 000	160 000	190 000
Углеводы, %	2,9	7,5	11,8	—	10,7
Концентрация, г/100 мл	0,6—1,7	0,14—0,42	0,05—0,19	0,003—0,04	0,00001—0,00014
Период полураспада (дни)	23	5,8	5,1	2,8	2,5
Доля белка (%), катаболи- зируемая за сутки	6,7	25	18	37	89
Скорость синтеза, мг/кг мас- сы/сутки	33	24	6,7	0,4	0,016

^а По данным разных авторов.

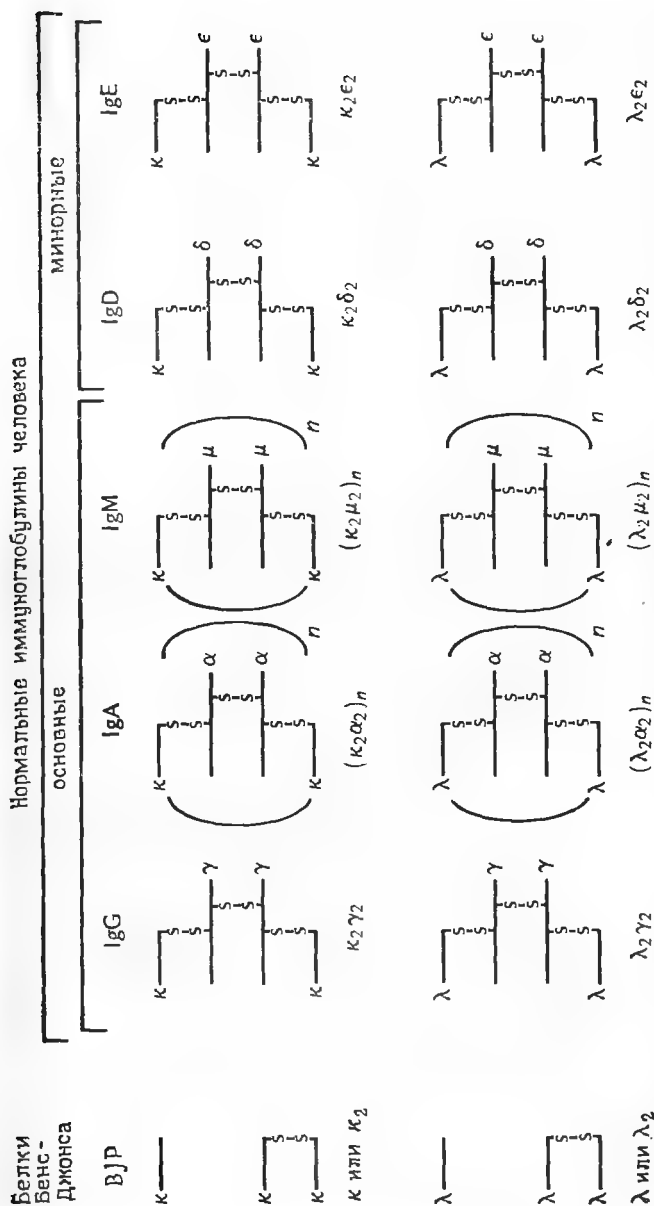


Рис. 30.1. Субъединичная структура основных и минорных нормальных иммуноглобулинов человеческой плазмы. Легкие цепи κ и λ и тяжелые цепи γ, α, μ, δ и ε образуют субъединичные структуры, формулы которых написаны под каждой молекулой. Большинство молекул IgA и IgM являются олигомерами с $n=2$ или 4 для IgA и $n=5$ (или кратное 5) для IgM. Третья цепь J, входящая в состав IgA и IgM, имеет молекулярную массу 15 000; ранее предполагали, что она соединяет (отсюда и обозначение J — от английского join) μ- или α-цепи мономеров IgM и IgA, однако число остатков полицистина в этой цепи недостаточно для выполнения такой функции. Действительно, удаление J-цепей из пентамера IgM не приводит к его диссоциации на субъединицы [Putnam F. W., p. 121 in F. W. Putnam, ed., The Plasma Proteins, 2d ed. vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1975.]

степени сохраняющие черты третичной структуры и биологическую функцию исходной молекулы. При ограниченном протеолизе IgG папаином образуются, как показано на рис. 30.2, два идентичных фрагмента, называемых Fab-фрагментами (M 52 000), и один Fc-фрагмент (M 48 000). В определенных условиях при ограниченном протеолизе расщепление происходит только в пределах так называемого *шарнирного участка* Н-цепи; этот обладающий некоторой подвижностью участок расположен на поверхности молекулы и поэтому легко атакуется протеиназами. Шарнирный участок является сегментом полипептидной цепи, содержащим около 20—30 аминокислотных остатков; он локализован приблизительно на равном расстоянии от N- и С-концов Н-цепи. Каждый Fab-фрагмент содержит одну κ - или λ -цепь, соединенную дисульфидной связью с N-концевой половиной Н-цепи. Fc-фрагмент включает две остающиеся половины Н-цепей, соединенные дисульфидной связью. Fab-фрагменты (но не Fc-фрагмент) связывают антиген; из этого следует, что связывающий участок антитела находится в Fab-фрагменте. При действии пепсина расщепление также происходит в области шарнирного участка; при этом образуется $F(ab')_2$ -фрагмент (M 100 000), в котором два Fab' -фрагмента остаются связанными дисульфидной связью между двумя Н-цепями.

Установлена полная аминокислотная последовательность нескольких индивидуальных иммуноглобулинов, в том числе миеломных глобулинов, белков Бенс-Джонса, а также легкой и тяжелой цепей одного и того же миеломного иммуноглобулина. В отличие

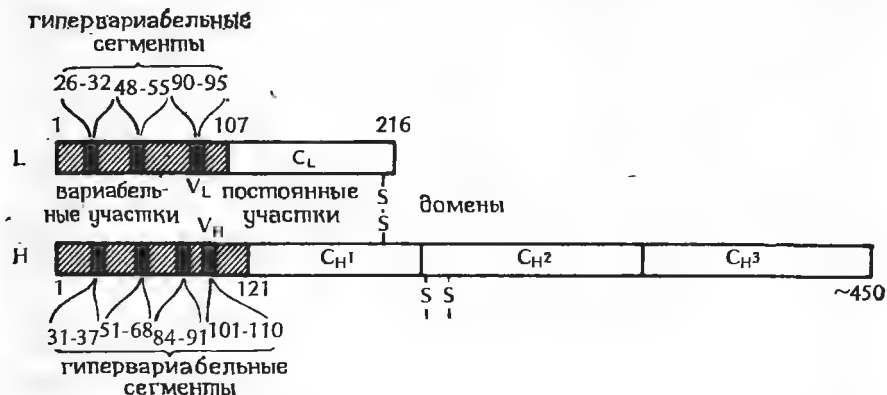


Рис. 30.3. Диаграмма L- и H-цепей молекулы иммуноглобулина, на которой указаны V- и C-участки, или домены, и гиперварибельные сегменты V-участка. Числа обозначают номера аминокислотных остатков в последовательности. Гиперварибельные сегменты часто обозначают как L1 (26—32), L2 (48—55), L3 (90—95), H1 (31—37), H2 (51—68), H3 (84—91) и H4 (101—110). В молекуле нативного иммуноглобулина гиперварибельные сегменты сближены. [Williamson A. R., Англ. Rev. Biochem., 45, 469 (1976.)]

от антител здорового человека все белковые молекулы каждой названной группы имеют одинаковую аминокислотную последовательность и являются одним из многих тысяч возможных антител индивидуума. Сравнение известных в настоящее время последовательностей привело к выяснению уникальных структурных характеристик иммуноглобулинов (рис. 30.3). У всех легких и тяжелых цепей можно выделить переменный (V) и постоянный (C) участки. Переменные участки находятся в N-концевых частях цепей; в L-цепях к V-участку относится около 107 аминокислотных остатков, а в тяжелых цепях — 121 остаток (с N-конца). Хотя первичные структуры V-участков миеломных белков сходны с соответствующими участками κ -, λ -, γ -, и μ -цепей, не найдено двух индивидуумов, у которых L- или H-цепи миеломных белков имели бы одинаковую последовательность. Большая часть различий в аминокислотной последовательности V-участков обнаружена в так называемых гиперпеременных областях цепи (рис. 30.3). Первоначально переменные участки были обнаружены в миеломных белках человека и мыши, позже их нашли как в объединенной фракции нормальных антител неизвестной специфичности, так и в очищенных антителах с известной специфичностью.

В области V-участков находятся антигенсвязывающие центры, и аминокислотная последовательность участков варьирует в связи с различиями в специфичности антител. В противоположность V-участкам L- и H-цепей участки, занимающие остальную часть этих цепей, имеют одинаковую последовательность у всех иммуноглобулинов данного класса или подкласса (у животных одного вида) и называются постоянными (C-участки). Поскольку отдельные сегменты постоянных участков характеризуются значительной гомологией первичной структуры, их разделяют на несколько C-участков. Определенные последовательности L- и H-цепей удобно обозначать символами V или C в зависимости от того, к какому участку они относятся. Эти обозначения использованы на рис. 30.3; в L-цепях показаны V_L - и C_L -участки (V_L - и C_L -домены), а в H-цепях — V_H -, C_{H1} -, C_{H2} - и C_{H3} -участки, или домены. Еще один (пятый) домен C_H имеется в IgM и IgE. В результате столь необычной организации иммуноглобулинов обеспечивается возможность большого разнообразия структур (в пределах переменных участков), необходимого для взаимодействия с различными антигенами. Однако остается неясным, как сформировались такие последовательности в процессе эволюции и каковы особенности синтеза этих белков (разд. 30.1.5).

В то время как V-участки определяют специфичность антитела, другие части молекулы иммуноглобулина ответственны за другие важные биологические функции. Постоянные участки молекулы функционируют при связывании комплемента (разд. 30.2), а также обеспечивают перенос антител через плацентарный барьер

(разд. 30.1.7). Углеводные простетические группы, локализованные в постоянных участках, определяют скорость деградации антител гепатоцитами (разд. 29.2.6).

30.1.2. Третичная и четвертичная структуры

Трехмерная структура нескольких иммуноглобулинов человека исследована методом рентгеноструктурного анализа. При разрешении 6 Å молекула миеломного IgG человека имеет Т-образную форму, подобную Y-образной модели, изображенной на рис. 30.2; такая форма может служить дополнительным подтверждением предположения о гибкости шарнирного участка. Анализ белка Бенс-Джонса (λ -димер) и Fab-фрагментов при более высоком разрешении (2,8 Å) позволил охарактеризовать их структуру более детально. На рис. 30.4 схематически изображена укладка одиночной полипептидной цепи белка Бенс-Джонса, содержащей V_L - и C_L -домены. Эти домены имеют сходную конформацию. Примечательна бочкообразная форма этих доменов, образованная складчатыми структурами. Такую же форму имеют два домена L-цепи (V_L и C_L) и два домена H-цепей (V_H и C_H1) Fab-фрагментов; следовательно, третичные структуры всех четырех доменов сходны.

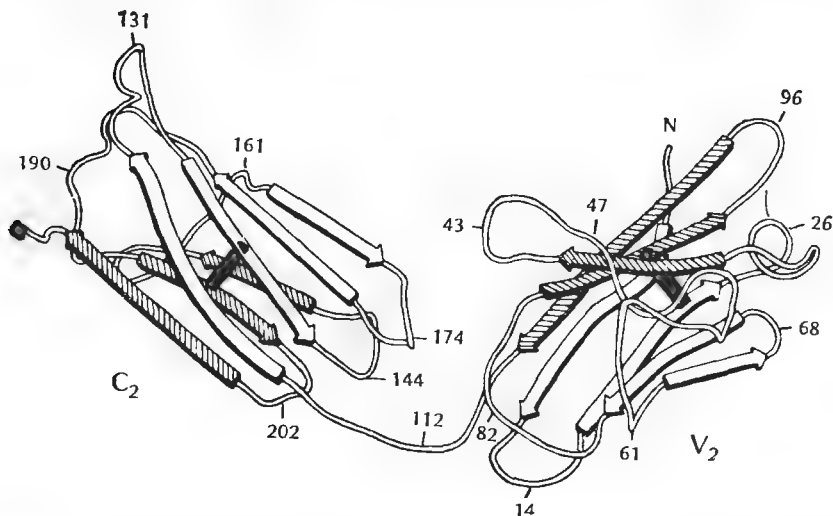


Рис. 30.4. Третичная структура одиночной λ -цепи белка Бенс-Джонса. V_2 и C_2 обозначают соответственно переменный и постоянный участки. Стрелками указаны складчатые структуры и их направление (от N- к С-концу). Черными полосами обозначены дисульфидные связи, а цифры указывают номера аминокислотных остатков [Schiffer M., Girling R. L., Ely K. R., Edmundson A. B., *Biochemistry*, 12, 4628 (1973).]

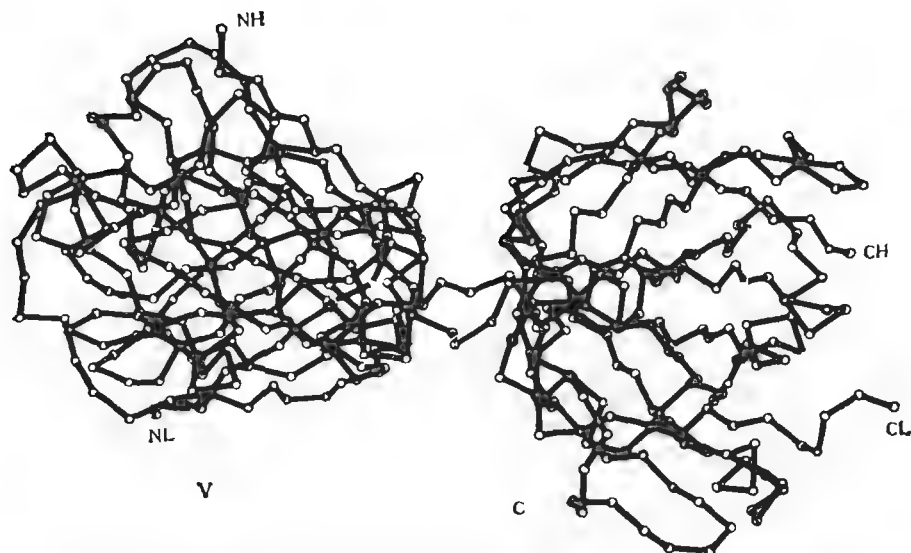


Рис. 30.5. Полипептидные цепи Fab-фрагмента молекулы IgG больного миеломой. Показаны положения α -углеродных атомов (белые кружки) соединенные сплошными линиями. V — глобулярная структура, образованная V_L- и V_H-доменами, а C — глобулярная структура, образованная C_L- и C_H1-доменами. NH и NL обозначают N-концы H- и L-цепей соответственно, а CH и CL обозначают C-концы этих цепей. [Coleman P. M., Deisenhofer J., Huber R., Palm W., J. Mol. Biol., 100, 271 (1976).]

На рис. 30.5 изображена укладка полипептидных цепей Fab-фрагмента; на этой модели бочкообразные структуры почти не заметны, но хорошо видно, что две пары доменов V_L и V_H, а также C_L и C_H1 образуют глобулярные субъединицы. Последние соединены короткими сегментами полипептидной цепи в области пограничного участка (рис. 30.2). Гипервариабельные участки легкой и тяжелой цепей находятся на поверхности глобулы на одном конце молекулы, близко примыкая друг к другу. При исследовании структуры Fab'-фрагмента молекулы IgG, способного связывать витамин K₁, установлено, что в вариабельной области имеется щель площадью 15×6Å и глубиной 6Å. В формировании щели участвует больше аминокислотных остатков H-цепи, чем L-цепи. Изучение кристаллов комплекса Fab'-фрагмента с витамином K₁ показало, что витамин связывается в этой щели, как изображено на рис. 30.6. К подобным выводам о третичной структуре доменов V_L—V_H и C_L—C_H1 и локализации связывающего участка в V_L—V_H-глобулярной субъединице привело рентгеноструктурное исследование при высоком разрешении Fab-фрагмента миеломного глобулина мыши, связывающего фосфорилхолин.

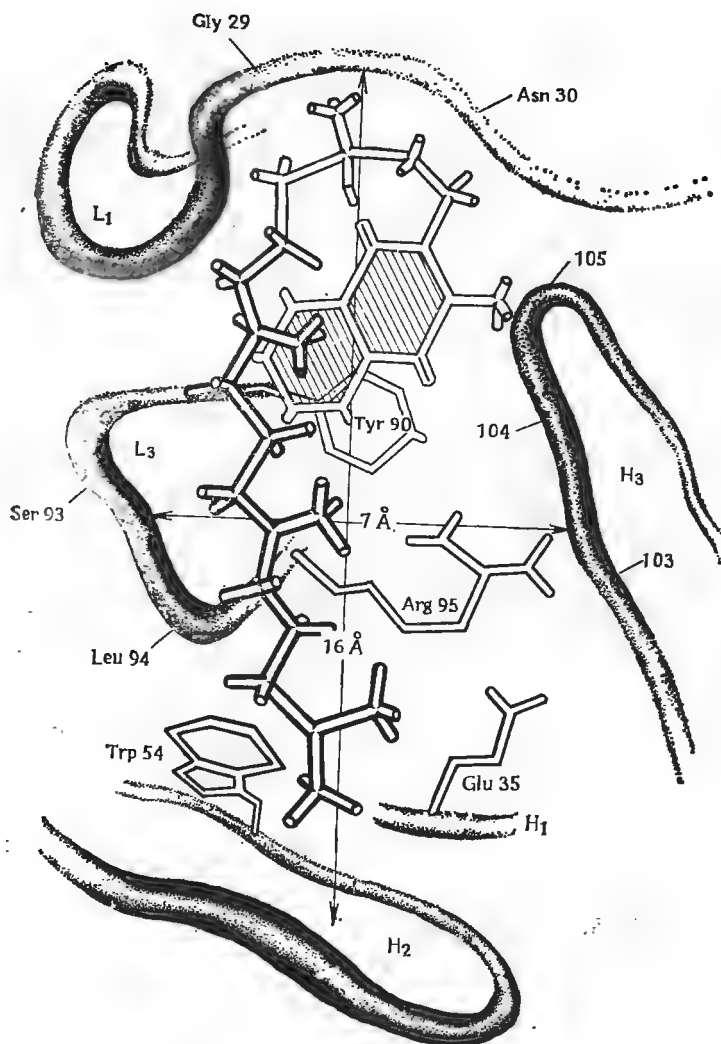


Рис. 30.6. Модель связывания витамина K_1 с Fab-фрагментом иммуноглобулина человека. L_1 , L_3 , H_1 , H_2 и H_3 — гипервариабельные сегменты L- и H-цепей соответственно. Заштриховано кольцо нафтохинона витамина K ; его боковая фитильная цепь вытянута вверх и смещена в сторону от кольца. [Amzel M., Poljak R. J., Saul F., Varga J. M., Richards F. F., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 71, 1429 (1974).]

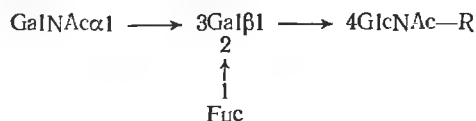
30.1.3. Реакция антиген — антитело

Взаиморасположение витамина К и боковых цепей аминокислот связывающего участка иммуноглобулина, приведенное на рис. 30.6, показывает, что взаимодействие антигена и специфического к нему антитела в принципе аналогично связыванию субстрата с активным центром фермента. Трехмерная структура связывающего участка антитела комплементарна одной из возможных конформаций антигена. Взаимодействие антигена и связывающего участка антитела осуществляется за счет водородных связей, гидрофобных и электростатических сил точно так же, как при образовании фермент-субстратного комплекса.

Вклад индивидуальных групп антигена во взаимодействие со специфическим антителом был проанализирован на большом числе различных антигенов. Сравнение эффективности связывания нонапептида брадикинина (разд. 35.4.1) и нескольких его производных показывает, как влияет изменение структуры антигена на его связывание со специфическим антителом. Антитела к брадикинину могут быть получены иммунизацией подопытных животных брадикинином, ковалентно связанным с полилизинном. Такие антитела обладают высоким сродством к брадикинину. Если эффективность связывания брадикинина с антителами условно принять за 100%, то связывание синтетических структурных аналогов брадикинина, у которых одна из восьми аминокислот нонапептида заменена на аланин, будет характеризоваться следующими относительными показателями (в %):

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Брадикинин	NH ₂ —Arg—	Pro—	Pro—	Gly—	Phe—	Ser—	Pro—	Phe—	Arg—
Связывание, %		7	0,3	1,7	2,2	71	25	50	160

Так, например, показатель эффективности связывания структурного аналога брадикинина, отличающегося только тем, что остаток пролина в положении 2 заменен на аланин, равен 7%. Более того, при замене L-пролина в положении 2 или 7 на D-пролин показатель связывания снижается до 7%. При замене L-пролина на D-пролин в положении 3 показатель связывания меньше 1%. Таким образом, интактность всей структуры брадикинина важна для его эффективного связывания со специфическим антителом. Известны, однако, примеры и другого характера. Можно получить антитела, которые взаимодействуют только с одной определенной группировкой гетероолигомерного антигена. Это можно проиллюстрировать на примере реакции антител классов IgG и IgM против группового вещества А крови (разд. 32.4). Структура этого вещества:



где R — производное галактозы. Антитела класса IgG связывают очень хорошо групповое вещество A, хуже трисахарид $\text{GalNAc} \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}$ и совсем слабо моносахарид N-ацетилгалактозамин. В то же время соответствующие антитела класса IgM одинаково хорошо связывают групповое вещество A крови, трисахарид и N-ацетилгалактозамин; это позволяет сделать заключение о том, что антитела класса IgM комплементарно связывают только N-ацетилгалактозамин, а другие остатки пентасахарида не влияют на сродство антигена к антителу. Таким образом, в зависимости от характера антител против данного антигена одна или несколько функциональных групп последнего определяют его сродство к антителу.

30.1.4. Синтез антител

Синтез антител осуществляется по общим путям белкового синтеза (гл. 26). L- и H-цепи синтезируются двумя различными типами полирибосом, которые можно разделить при градиентном центрифугировании. Полирибосомы, на которых синтезируются L-цепи, седиментируют медленнее, чем полирибосомы, синтезирующие H-цепи; при этом размеры полирибосом обоих типов таковы, что в их составе может находиться мРНК, кодирующая всю тяжелую цепь. Результаты изучения скорости синтеза антител свидетельствуют о том, что синтез L-цепей заканчивается раньше; они освобождаются с полирибосом, образуя небольшой фонд свободных цепей, которые присоединяются к частично синтезированным H-цепям, еще находящимся на рибосомах. Освобождение H-цепей с полирибосом происходит только после образования их комплекса с L-цепями. Затем к H-цепям присоединяется углеводный компонент. Образование комплекса H- и L-цепей, необходимое для освобождения первых с полирибосом, возможно, является одним из звеньев механизма регуляции скорости синтеза молекулы всего антитела.

Установлено также, что мРНК L-цепей кодирует последовательность белка-предшественника, содержащего на 19—22 аминокислотных остатка больше, чем L-цепь. Эти остатки находятся на N-конце предшественника; в их число входят в основном гидрофобные аминокислоты, преимущественно лейцин. Они удаляются после завершения сборки интактной молекулы иммуноглобулина. Установлено также, что в секретирующих иммуноглобулины клетках синтез L-цепей происходит на полисомах, связанных с мембранами; в культивируемых миеломных клетках, секретирующих незначительное количество иммуноглобулинов, число связанных с мембранами полисом невелико. Эти данные дают основание предполагать, что гидрофобный пептид участвует в направленном выведении иммуноглобулинов из клетки, подобно тому как это проис-

ходит при выведении других секретируемых белков (гл. 41). Данных о наличии предшественника Н-цепи не имеется.

Синтез иммуноглобулинов происходит в результате кооперативного функционирования нескольких групп клеток, которые образуются в костном мозге. Клетки одной группы, В-лимфоциты, потенциально способны образовывать антитела; они покидают костный мозг и заселяют периферическую лимфоидную ткань, прежде всего лимфатические узлы и селезенку. Другая группа клеток, покинув костный мозг, попадает в тимус (гл. 47); там эти клетки превращаются в Т-лимфоциты и затем с кровью переносятся в периферическую лимфоидную ткань.

Клетки, потенциально способные превращаться в Т-лимфоциты, могут также прямо из костного мозга попадать в лимфатические узлы или селезенку и там претерпевать превращение под влиянием гормонов тимуса (гл. 47). Роль в синтезе иммуноглобулинов третьей группы одноядерных клеток — макрофагов — связана с их способностью поглощать (фагоцитоз) и частично расщеплять корпускулярные чужеродные объекты, например микроорганизмы, белковые агрегаты и т. д. Образующиеся в результате деятельности макрофагов продукты являются антигенными стимулами для Т- и В-клеток, которые далее кооперативно функционируют в синтезе иммуноглобулинов. Возможно, Т-клетки распознают некую часть антигена (*носитель*), которая необязательно идентична антигенной *детерминанте*. Таким образом, для образования иммуноглобулинов необходимо взаимодействие как минимум трех групп клеток.

Помимо кооперирования с В-клетками и макрофагами при синтезе иммуноглобулинов Т-клетки выполняют также ряд других функций. При повторном взаимодействии с антигеном они секретируют *лимфокины*, которые участвуют в формировании *клеточного иммунитета*. Лимфокины, видимо, активируют или ингибируют макрофаги и тормозят миграцию лейкоцитов. Определенный тип Т-клеток способен также узнавать и разрушать раковые клетки; этот феномен известен под названием *иммунологический надзор*. Разнообразие функций Т-клеток свидетельствует об их гетерогенности, причем каждый определенный тип клеток выполняет свою специфическую функцию. Среди Т-клеток можно выделить *клетки-хелперы* (*помощники*, взаимодействующие с В-клетками в процессе образования антител), *клетки-супрессоры* (тормозящие ответные иммунологические реакции) и *клетки-килеры* (*убийцы*) (обладающие цитотоксическим или литическим действием).

На поверхности многих лимфоидных клеток находятся иммуноглобулины, которые функционируют в качестве рецепторов. При взаимодействии с антителами против иммуноглобулинов рецепторы собираются на поверхности клетки в виде *пятнышек*, последние затем перемещаются в одну область и образуют «шапочку». «Ша-

почка» может подвергнуться эндоцитозу, в результате клеточная поверхность будет лишена рецепторов; однако затем они появляются снова. Образование пятнышек и «шапочек» может индуцироваться лектинами — растительными белками, способными специфически связываться с углеводными компонентами рецепторов; например, агглютинин из пшеничных зерен связывает N-ацетилглюкозамингликозиды, а конканавалин А из канавалии мечевидной связывает маннозиды. Лектины вызывают образование «шапочек» у малых лимфоцитов, индуцируют их деление и дифференциацию в более крупные активно метаболизирующие клетки (бласт-клетки) с хорошо развитым эндоплазматическим ретикулумом и большим количеством рибосом. Некоторые лектины действуют только на Т-клетки, а другие — и на Т- и на В-клетки; конканавалин действует только на Т-клетки. Лимфоидные клетки, вступающие ранее в контакт со специфическим антигеном, при повторной встрече (через некоторое время) с этим антигеном также претерпевают *бласт-трансформацию*. Обычно в ответ на введение антигена *бласт-трансформацию* претерпевает лишь небольшая часть лимфоидных клеток, вероятно именно те клетки, которые уже ранее контактировали с данным антигеном; в то же время при действии лектинов образуется много бласт-клеток. Эти наблюдения позволяют предположить, что появление пятнышек и «шапочек» является признаком образования антител специфическими клетками в ответ на определенный антиген, но детали этого процесса остаются неясными.

30.1.5. Происхождение гетерогенности антител

Поскольку все антитела имеют сходную структурную организацию, одно время предполагали, что специфичность, проявляемая ими при связывании антигена, обусловлена различиями не первичной, а третичной структуры. Это предположение оказалось неправильным, поскольку было установлено, что после денатурации антител гуанидинхлоридом в присутствии восстановителей (которые расщепляли дисульфидные связи) активность антител можно восстановить, если удалить гуанидинхлорид в условиях, при которых происходит окисление сульфгидрильных групп. Таким образом, трехмерная структура иммуноглобулинов, так же как и других белков, определяется их аминокислотной последовательностью. Специфичность связывания антигена действительно обусловлена трехмерной структурой антитела, но только в том смысле, что эта структура обеспечивает сближение и надлежащую взаимную ориентацию специфических участков полипептидной цепи с образованием связывающего участка.

Чтобы объяснить образование специфических антител одним клоном В-клеток (разд. 30.1.4), предполагают, что V- и С-участки

кодируются разными генами, причем число С-генов ограничено, а количество V-генов чрезвычайно велико. Существует простая гипотеза, согласно которой происходит транслокация на уровне ДНК или мРНК, приводящая к образованию полных генов отдельно для L- и для H-цепей. Хотя механизм формирования генов антител еще не установлен, однако ясно, что, поскольку специфичность антител определяется различиями в аминокислотной последовательности, должны существовать огромные запасы информации для тысяч генов, кодирующих различные антитела. Антиген должен прямым или косвенным образом стимулировать образование клона клеток, способных к синтезу одного специфического типа антител. Этот процесс резко отличается от образования других белков, например ферментов, когда образуется только один фермент или несколько изоферментов с одинаковой специфичностью.

30.1.6. Эволюция иммуноглобулинов

Сходство иммуноглобулиновых доменов (гомология первичных структур, сходство локализации дисульфидных связей и конформации доменов) дает основание полагать, что в процессе эволюции животных у цепей иммуноглобулинов имелся один общий ген-предшественник, который кодировал полипептид, соответствующий по размеру одному домену (≈ 110 аминокислотных остатков). Полное удвоение гена и последующие независимые точечные мутации могли привести к образованию группы генов, соответствующих C_L -доменам κ - и λ -цепей, а также к необходимому набору генов для V_L - и V_H -доменов. Гены C_L -доменов могли претерпевать удвоение путем слияния (аналогичное тому, какое наблюдается для генов α^1 - и α^2 -цепей гаптоглобинов; разд. 29.2.3), с образованием генов C_H -доменов. Это весьма упрощенное представление об эволюции иммуноглобулинов, поскольку еще неизвестно, кодируются V- и C-домены цепи иммуноглобулина различными генами или одним геном. Однако по мере расширения наших знаний о генетическом контроле структуры иммуноглобулинов станет яснее и процесс их эволюции.

30.1.7. Антитела новорожденных

Иммунитет от матери к новорожденному может передаваться как до, так и после рождения в зависимости от вида животного. В первом случае новорожденный будет обладать временным пассивным иммунитетом, предохраняющим его от инфекций. У некоторых млекопитающих, в том числе и у человека, многие антитела, имеющиеся в сыворотке крови матери, обнаруживаются и в крови новорожденного уже при его рождении; пассивный иммунитет воз-

никает в результате переноса антител из крови матери через плаценту.

В сыворотке крови новорожденных копытных (коровы, лошади, овцы, козы и т. д.) антител нет. Они появляются в плазме детенышей только после того, как они начинают сосать, с первым молоком, или молозивом. Молозиво коров может содержать до 20% белка, это в 5 раз больше, чем в коровьем молоке; преобладающей фракцией этого белка являются иммуноглобулины (гл. 34). Плацентарный барьер у копытных препятствует проникновению больших молекул антител из крови матери в кровь плода, однако у новорожденных антитела могут всасываться в кишечнике и попадать в кровь.

Есть данные о том, что человеческий эмбрион сравнительно долго до рождения способен реагировать на антигенные стимулы. Однако в течение некоторого времени после рождения способность к иммунологическому ответу, характерному для взрослого организма, не развита полностью; она не может реализоваться полностью до тех пор, пока не перестанет действовать пассивный иммунитет, приобретенный от матери.

30.2. Система комплемента

Система комплемента состоит из группы сывороточных глобулинов, действие которых на клетки связано с реакцией антиген — антитело. Это самособирающаяся система, активация которой может приводить к двум основным результатам: 1) необратимому нарушению структуры и функции биологических мембран, что приводит к лизису клетки, и 2) активации специфической иммунологической функции клеток (гл. 29 и 47). Эти эффекты являются конечным результатом серии реакций, инициируемых связыванием антител с растворимым антигеном или с антигенами, находящимися на поверхности клеток-мишеней, например эритроцитов, опухолевых клеток, бактерий или одноклеточных. Общая направленность действия системы комплемента состоит в том, что эта система вместе с антителами и специализированными клетками участвует в защите организма хозяина от инфекций. В то же время в результате вызываемого активированной системой комплемента лизиса клеток (см. выше) может происходить выделение медиаторов, действие которых приводит к нежелательным эффектам, например к освобождению из стволовых клеток гистамина — мощного фактора, стимулирующего сокращение гладкой мускулатуры.

Классический путь активации системы комплемента ведет к лизису клетки; он начинается с образования комплексов IgG или IgM с компонентами системы комплемента. В этом процессе участвуют 11 различных белков; в табл. 30.2 приведены некоторые их

Таблица 30.2

Некоторые свойства белков системы комплемента человека^a

Белки, расположенные в порядке их вступления в реакцию связывания комплемента	Обозначения, основанные на электрофоретической подвижности	Константа седиментации S _{20,w} ⁰	Молекулярная масса	Концентрация в сыроворотке, мг/100 мл ^б	Количество субъединиц в молекуле
C1q	γ ₂	11,0	400 000	10—25	18
C1r	β	7,5	180 000	—	2
C1s	α ₂	4,5	86 000	2—4	1
C4	β ₁	10,0	206 000	20—50	3
C2	β ₂	4,5	117 000	1—3	
C3	β ₁	9,5	180 000	150—170	2
C5	β ₁	8,7	180 000	4—15	2
C6	β ₂	5,5	110 000	1—7	1
C7	β ₂	5,5	100 000	5—6	1
C8	γ ₂	8,0	163 000	6—8	3
C9	α ₂	4,5	79 000	0,1—1,0	

^a Müller-Eberhard H. J., p. 404 in F. W. Putnam, ed., The Plasma Proteins, 2d. ed., vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1975.

^б Вследствие низкой концентрации этих белков в крови для их определения обычно использовали иммунологические методы.

свойства. Эти белки можно подразделить на три функциональные группы: узнающая группа (C1q, C1r, C1s), которая присоединяется к антителу на поверхности клетки-мишени; группа активации (C2, C3, C4), которая взаимодействует с клеточной поверхностью в участке, топологически отличном от участка, на котором связывается узнающая группа; группа, атакующая мембрану (C5, C6, C7, C8 и C9), которая присоединяется к третьему топологически отличному участку, образуя в мембране отверстие (у клеток человека диаметр отверстия около 100 Å). Предполагаемые реакции такого трехучасткового пути изображены на рис. 30.7.

Белки узнающей группы C1q, C1r и C1s ассоциируют при участии Ca²⁺ за счет нековалентных взаимодействий; образующийся комплекс связывает IgG или IgM. C1q, имеющий 6 связывающих участков на молекулу, присоединяется к Fc-сегментам (рис. 30.2) IgG и IgM. Молекула C1q сильно асимметрична; около 10% ее массы приходится на долю углеводов. При обработке детергентами C1q диссоциирует на идентичные субъединицы (*M* 65 000—70 000), каждая из которых имеет один IgG-связывающий участок. При восстановлении и денатурации C1q образуются пептиды А, В и С с молекулярными массами от 21 000 до 24 000. C1q обладает не-

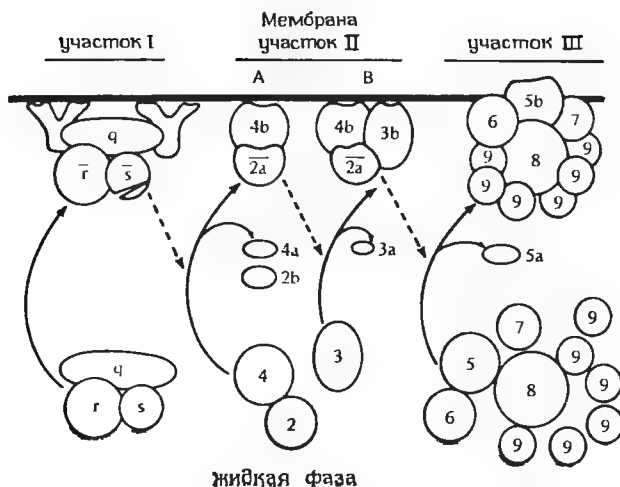


Рис. 30.7. Предполагаемые реакции классического трехучасткового пути действия системы комплемента. 11 белков системы комплемента находятся в сыворотке (жидкой фазе). Процесс инициируется связыванием IgG или IgM с антигенами на поверхности клетки и протекает ступенчато. Сначала три белка C1, обозначенные 1q, 1r и 1s, присоединяются к участку узнавания (участок I). Связывание сопровождается химическим превращением, в результате которого C1 активируется и образуется комплекс 1q, 1s и 1r. Этот комплекс действует затем на C4 и C2, в результате образуются 4b и 2a и освобождаются пептиды 2b и 4a. 4b и 2a присоединяются к участку активации (участок IIA) и затем действуют на C3, что приводит к отщеплению пептида 3a (анафилатоксина, см. текст) и образованию комплекса 4b, 2a и 3b, который присоединяется к участку IIB. Присоединившийся к участку IIB комплекс действует на C5, что приводит к отщеплению пептида 5a, который также является анафилатоксином, и образованию C5b. После этого становится возможной сборка группы, атакующей мембрану; в результате кооперативного последовательного взаимодействия C5, C6, C7, C8 и C9 образуется комплекс, который присоединяется к участку III. Присоединение атакующей группы к участку III приводит к образованию отверстия в мембране, вероятно, путем внедрения в нее фрагментов некоторых белков этой группы. Атакующая группа, по-видимому, не обладает ферментативной активностью и, вероятно, за счет физико-химических сил разрушает нормальный барьер, образуя в нем гидрофильные каналы, по которым происходит свободный обмен внутри- и внеклеточной воды. Приведенные названия белков те же, что и в табл. 30.2, только опущена буква С. Формы, обладающие ферментативной активностью, обозначены чертой над номером компонента, например 1r, 1s, 2a. [Müller-Eberhard H. J., p. 398 in F. W. Putnam, ed., *The Plasma Proteins*, 2d. ed., vol. I, Academic Press, Inc., New York (1975).]

обычной структурой; каждая полипептидная цепь образует два глобулярных домена, локализованных на N- и C-концах; домены соединены коллагеноподобным участком, богатым оксипролином и оксилизином (гл. 38). С помощью электронной микроскопии было обнаружено, что в нативном C1q имеется 6 периферических

глобулярных областей, соединенных фибриллоподобным тяжем; IgG-связывающие участки находятся, по-видимому, на этих периферических глобулах. C1q не обладает ферментативной активностью, а C1r и C1s являются зимогенами. Предполагается, что C1q после связывания IgG активирует C1r; активированный C1r расщепляет пептидную связь в C1s; последний в свою очередь становится активным ферментом. Активированные C1r и C1s являются сериновыми протеиназами, ингибируемыми ДФФ (гл. 8), структурно сходными с трипсином, химотрипсином и протеиназами системы свертывания крови. C1r и C1s функционируют как протеолитические ферменты, однако простые модельные пептиды не могут служить им субстратами (следует отметить, что у C1s обнаружена эстеразная активность). Подобная характеристика справедлива и для других ферментов системы комплемента; по-видимому, естественными субстратами этих ферментов являются только другие компоненты системы комплемента.

Процесс активации продолжает активированный C1s, который реагирует с C2 и C4, отщепляя от них пептиды C2b и C4a соответственно. Активированные C2 и C4 образуют комплекс, который временно присоединяется к клетке-мишени (через C4); этот комплекс, который называют *C3-конвертазой*, действует на C3 с освобождением пептида C3a. Некоторые молекулы активированного C3 остаются связанными с активированным комплексом C2-C4, в то время как другие молекулы собираются вокруг комплекса C2-C4-C3. Пептид C3a (77 аминокислотных остатков) занимает в C3 N-концевое положение; установлена его полная аминокислотная последовательность. Он обладает анафилатоксиновой активностью, вызывая освобождение гистамина из тучных клеток, направленную хемотаксическую миграцию полиморфноядерных лимфоцитов и сокращение гладкой мускулатуры. Внутривенное введение столь малых количеств C3a, как 10^{-12} моль, немедленно вызывает образование волдыря.

Активированный комплекс C2-C4-C3, называемый *C5-конвертазой*, действуя на C5, активирует его; при этом освобождается пептид C5a. Эта стадия инициирует процесс самосборки. Активированный C5 временно присоединяет C6 и C7, и к образовавшемуся комплексу C5-C6-C7 присоединяется C8, а затем C9. Полностью собранная атакующая мембрану группа представляет собой комплекс из 10 молекул, включающий активированные C5, C6, C7 и C8 (по одной молекуле) и 6 молекул C9. Если C5-C9-атакующая группа не успевает связаться с клеточной поверхностью, она быстро теряет свою активность. Пептид C5a, подобно пептиду C3a, также обладает анафилатоксиновой активностью, однако он, по-видимому, реагирует с рецепторами, отличными от рецепторов C3a.

Одни реакции процесса активации системы комплемента являются стехиометрическими, в результате других наблюдается ам-

Таблица 30.3
Белки альтернативного пути активации комплемента^a

Белок	Сокращенное обозначение	Классификация	Константа седиментации	Молекулярная масса	Концентрация в сыворотке, мг/100 мл
Нефритный фактор	NF	γ	7	150 000	
Пропердин	P	γ	5,4	184 000	2,5
C3	C3	β	9,5	180 000	150—170
C3b	C3b	α	9,0	171 000	
C3-проактиватор	C3PA	β	5—6	93 000	20
C3-активатор	C3A	γ	4	63 000	
C3-проактиватор-конвертаза	C3PAаза	α	3	24 000	

^a Müller-Eberhard H. J., p. 423 in F. W. Putnam, ed., The Plasma Proteins, 2d ed., vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1975.

лификация. Так, активированный C1г активирует только одну или две молекулы C1s; из активированного комплекса C2-C4 образуется только один комплекс C2-C4-C3. В то же время в результате действия активированного C1 (C1q, C1r, C1s) образуется большое число активированных комплексов C4-C2 и C5-конвертаза. Таким образом, при функционировании системы комплемента обнаруживаются черты биологического каскада.

Система комплемента находится под строгим контролем. Быстрая утрата активности группой, атакующей мембрану, ограничивает ее действие небольшой зоной около места ее образования. Кроме того, активированный C2, по-видимому, легко диссоциирует из комплекса C2-C4-C3. В регуляции системы комплемента может участвовать также один из белков сыворотки крови — C1-ингибитор, который является мощным ингибитором активированных C1г и C1s, а также некоторых активированных факторов системы свертывания крови. При врожденном заболевании, наследственном ангионевротическом отеке, C1-ингибитор (или его активность) отсутствует; у больных наблюдаются отеки, они подвержены инфекционным поражениям верхних дыхательных путей, которые могут приводить к внезапной гибели больного. В регуляции может участвовать также еще один белок плазмы — C3b-инактиватор (см. ниже). Анафилатоксин полностью инактивируется при отщеплении его С-концевого остатка (аргинина); это происходит под действием сывороточного фермента, обладающего активностью карбоксипептидазы В (гл. 6).

Альтернативный путь функционирования системы комплемента активируется агрегатами IgA с определенными полисахаридами и

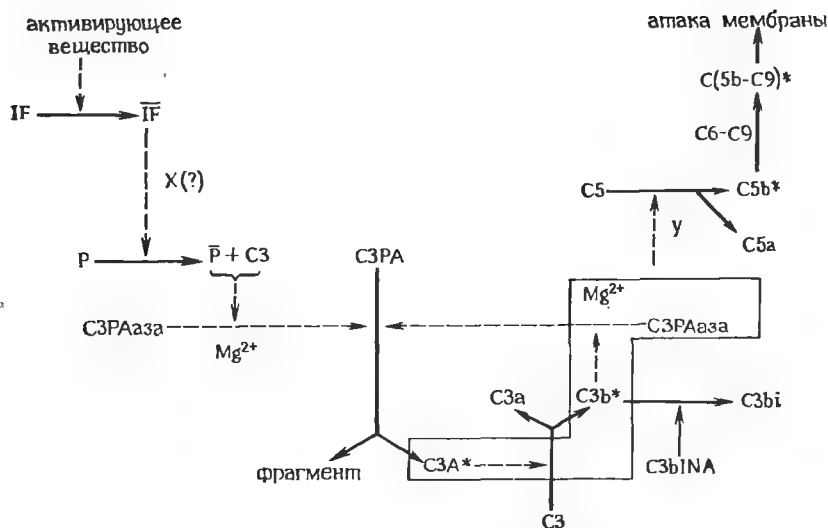


Рис. 30.8. Предполагаемый механизм альтернативного пути активации комплемента. Сокращения приведены в табл. 30.3 и в тексте. Подробности процесса описаны в тексте. [Müller-Eberhard H. J., p. 421 in F. W. Putnam, ed., The Plasma Proteins, 2d. ed., vol. I, Academic Press, Inc., New York (1975).]

липополисахаридами. На этом пути функционируют 5 белков, в том числе C3 из классического пути; некоторые свойства этих белков приведены в табл. 30.3. Альтернативный путь, в котором не участвуют C1, C2 и C4, также приводит к образованию C5-C9-атакующей группы, которая действует таким же образом, как и в классическом пути.

Предполагаемые стадии альтернативного пути показаны на рис. 30.8. Активация происходит под действием агрегатов IgA, но не IgG или IgM; в отсутствие иммуноглобулинов в качестве активаторов могут выступать бактериальные полисахариды или липополисахариды, а также некоторые вещества фагов и растений (инулин). О начальных активирующих стадиях альтернативного пути известно мало; предполагается, что иницирующий фактор IF реагирует с активирующими соединениями, образуется активный IF, который необходим для превращения пропердина P (табл. 30.3) в активированный пропердин $\bar{P}$. Далее C3 и активированный $\bar{P}$ взаимодействуют с C3-проактиватор-конвертазой (C3PAаза), что приводит к появлению C3-конвертазной активности. Это достигается в результате взаимодействия комплекса C3, активированного $\bar{P}$, C3PAазы и C3-проактиватора (C3PA), которое приводит к образованию C3-активатора (C3A): последний в свою очередь активрует C3. Белок, называемый

нефритным фактором, NF, может заменять активированный пропердин; неизвестно, однако, имеется ли он в нормальной сыворотке. Активированный СЗ не только участвует в активации С5, что приводит далее к образованию цитолитической группы, атакующей мембрану, но действует также и на СЗРАазу, которая участвует в активации СЗРА. Такой механизм положительной обратной связи способствует образованию большего количества СЗА. Однако активированный СЗ находится под контролем инактиватора активированного СЗ, обозначаемого СЗЫ1НА, фермента, который инактивирует СЗ, расщепляя его по крайней мере на два фрагмента. Очевидно, что часть классического пути, включающая стадию активации СЗ, может служить инициатором альтернативного пути.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Antibodies, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., vol. 32, 1967.
Borek F., ed., Immunogenicity: Physico-chemical and Biological Aspects, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1972.
Good R. A., Fisher D. W., eds., Immunobiology: Current Knowledge of Basic Concepts in Immunology and Their Clinical Applications, Sinauer Associates, Inc., Publishers, Stanford, Conn., 1971.
Kabat E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2d ed., Holt, Reinhart and Winston, New York, 1976.
Merler E., ed., Immunoglobulins: Biological Aspects and Clinical Uses, National Academy of Sciences, Washington, 1970.
Sterzl J., Riha I., eds., Developmental Aspects of Antibody Formation and Structure, Academic Press, Inc., New York, 1970.
Williams C. A., Chase M. W., eds., Methods in Immunology and Immunochemistry, vol. 1: Preparation of Antigens and Antibodies. vol. 2: Physical and Chemical Methods, vol. 3: Reactions of Antibodies with Soluble Antigens, Academic Press, Inc., New York, 1967, 1968, 1971.

Обзорные статьи

- Davies D. D., Padlan E. A.*, Three-dimensional Structure of Immunoglobulins, Annu. Rev. Biochem., 44, 639—667, 1975.
Edelman G. M., Gall W. E., The Antibody Problem, Annu. Rev. Biochem., 38, 415—466, 1969.
Gally J. A., Edelman G. M., The Genetic Control of Immunoglobulin Synthesis, Annu. Rev. Genet., 6, 1—46, 1972.
Müller-Eberhard H. J., Complement, Annu. Rev. Biochem., 44, 697—724, (1975).
Porter R. R., The Antigen-binding Sites of Immunoglobulins, pp. 145—164, in F. P. Inman, ed., Contemporary Topics in Immunochemistry, vol. 1, Plenum Press, New York, 1972.
Ruddy S., Austen K. F., Inherited Abnormalities of the Complement System in Man, pp. 1655—1669 in J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, and D. S. Frederickson, eds., The Metabolic Basis of Inherited Disease, 3d ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
Williamson A. R., The Biological Origin of Antibody Diversity, Annu. Rev. Biochem., 45, 467—500, 1976.

ГЕМОГЛОБИН И ХИМИЯ ДЫХАНИЯ. РОЛЬ ГЕМОГЛОБИНА В ДЫХАТЕЛЬНОМ ЦИКЛЕ. СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА

Снабжение простейших организмов кислородом, необходимым им для осуществления процессов метаболизма, и удаление образующегося CO_2 происходит путем диффузии через окружающую среду. Активный метаболизм удаленных от атмосферы тканей млекопитающих возможен благодаря функционированию механизма, который обеспечивает постоянную доставку кислорода и удаление CO_2 . Масштаб такого обмена можно оценить, если учесть, что в организме человека, окисляющем ежедневно смешанную пищу калорийностью 3000 ккал, используется около 600 л O_2 (27 молей) и образуется около 480 л CO_2 (22 моля). С помощью гемоглобина O_2 извлекается из воздуха, транспортируется за несколько секунд к наиболее удаленным частям тела и поступает в ткани при давлении, которое лишь незначительно ниже, чем его давление в атмосфере. Образующийся в тканях CO_2 превращается в кислоту H_2CO_3 , количество которой эквивалентно 2 л концентрированной HCl ; вся эта кислота переходит из тканей в кровь и затем удаляется из легких, при этом изменение рН крови составляет не более чем несколько сотых единицы рН. В этой главе рассказано, как выполняются эти огромные задачи.

31.1. Дыхательные газы

Парциальное давление p газа, находящегося в смеси с другими газами, является функцией температуры и числа молекул газа в данном объеме. При постоянных температуре и объеме одинаковое число молекул любого идеального газа оказывает равное давление, и суммарное давление газовой смеси равно сумме парциальных давлений газов смеси. Таким образом, барометрическое давление атмосферного воздуха является суммой парциальных давлений O_2 , CO_2 , H_2O , N_2 и т. д.

Количество любого газа, находящегося в растворе, пропорционально парциальному давлению этого газа в газовой смеси, с ко-

Таблица 31.1
Коэффициенты абсорбции дыхательных газов^а

Температура, °C	O ₂	CO ₂	N ₂
Вода:			
0	0,049	1,71	0,024
20	0,031	0,87	0,016
40	0,023	0,53	0,012
Плазма:			
38	0,024	0,510	0,012

^а Величины выражены в миллилитрах газа (в стандартных условиях), растворенного в 1 мл указанного растворителя, уравновешенного с данным газом при 760 мм рт. ст.

торой раствор находится в равновесии; иногда удобно выражать концентрацию газа в растворе величиной парциального давления газа, при котором между раствором и газом должно было бы установиться равновесие. Этот показатель называют *напряжением* газа в растворе и выражают в тех же единицах, в каких выражают давление в газовой фазе, т. е. в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Количество газа, которое может раствориться в единице объема растворителя при данном парциальном давлении, зависит от природы газа. Эта зависимость выражается уравнением

$$C = kp$$

где C — число миллилитров газа в 1 мл растворителя, p — парциальное давление газа в газовой фазе в миллиметрах ртутного столба, а k — коэффициент абсорбции Бунзена, величина постоянная для данного газа и данного растворителя при определенной температуре. Значения k для важнейших дыхательных газов приведены в табл. 31.1, в которую включены также данные о влиянии температуры на растворимость этих газов. Скорость диффузии газа в жидкость (в рассматриваемом случае в плазму) изменяется пропорционально коэффициенту абсорбции.

Вдыхаемый воздух смешивается с находящейся в более крупных ходах дыхательных путей (трахее, бронхах, бронхиолах) газовой смесью. Часть этой смеси, дыхательный воздух, проникает в растянутые альвеолы, где газы вступают в контакт с легочными капиллярами. Из альвеолярного воздуха O₂ диффундирует через стенки капилляров в циркулирующую кровь, в то время как CO₂ мигрирует в обратном направлении. При выдохе часть этого альвеолярного воздуха поступает в дыхательные пути (бронхиолы, бронхи, трахею), где смешивается с находящейся там смесью

Таблица 31.2
Состав дыхательных газов

Газ	Вдыхаемый воздух		Альвеолярный воздух		Выдыхаемый воздух	
	мм рт. ст.	об. %	мм рт. ст.	об. %	мм рт. ст.	об. %
O ₂	158,2	20,95	101,2	14,0	116,2	16,1
CO ₂	0,3	0,04	40,0	5,6	28,5	4,5
N ₂	596,5	79,0	571,8	80,0	568,3	79,2
H ₂ O	5,0	—	47,0	—	47,0	—
Сумма	760,0	99,99	760,0	99,6	760,0	99,8

газов, часть дыхательного воздуха уходит в виде выдыхаемого воздуха. При соответствующем согласовании движения потоков газа скорости поступления O₂ и CO₂ в альвеолы будут равны скоростям выхода их, в этих условиях газовый состав альвеолярного воздуха остается относительно постоянным.

Хотя давление в альвеолах ритмично колеблется в течение дыхательного цикла, среднее давление смеси газов альвеолярного воздуха равно атмосферному. Однако воздух альвеол должен быть также насыщен парами воды, испаряющейся с поверхности легких. Поскольку при температуре тела парциальное давление водяного пара равно 47 мм рт. ст. и не зависит от газового состава остальной части смеси, на долю давления, которое создает водяной пар, приходится существенная часть общего давления газа в альвеолах, и значение давления водяного пара должно возрастать при снижении суммарного давления газов, например на большой высоте. Составы вдыхаемого, выдыхаемого и альвеолярного воздуха приведены в табл. 31.2. Состав альвеолярной смеси газов зависит от скорости, с которой альвеолярный воздух смешивается с дыхательным воздухом, а последний — с атмосферным воздухом. При нормальных условиях дыхательный аппарат поддерживает содержание CO₂ в альвеолярном воздухе относительно постоянным на уровне 40 мм рт. ст., содержание других компонентов альвеолярного воздуха не столь постоянно.

Так как p_{O_2} в альвеолярном воздухе является величиной порядка 100 мм рт. ст., а в венозной крови около 50 мм рт. ст. или менее, существует градиент концентрации кислорода по обе стороны стенки капилляра, и кислород диффундирует через нее. Благодаря току крови через легкие давление кислорода в альвеолярном газе и артериальной крови почти уравнивается, и в результате p_{O_2} артериальной крови человека приближается к

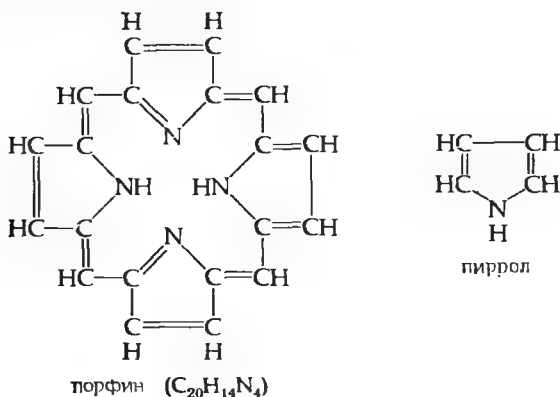
нию постоянного рН крови. Перед рассмотрением дыхательной функции гемоглобина необходимо ознакомиться с его структурой. Детальное исследование структуры молекулы гемоглобина позволяет понять механизм осуществляемых им жизненно важных функций. Эти данные необходимы для понимания многих генетических болезней человека, при которых образуется гемоглобин с измененной структурой и функцией. Так, от тяжелого заболевания серповидно-клеточной анемией, обусловленной заменой в эритроцитах нормального гемоглобина серповидно-клеточным, страдают в настоящее время сотни тысяч людей в мире.

31.2. Структура гемоглобина

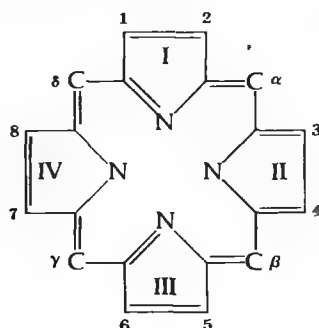
Гемоглобины различных видов отличаются качественно такими свойствами, как форма кристаллов, растворимость, сродство к O_2 и спектр поглощения, однако все они состоят из бесцветного белка, глобина, связанного нековалентно с *ферропротопорфирином* (*гемом*) (разд. 4.1.2). Отличия в свойствах гемоглобинов обусловлены исключительно различиями в последовательности аминокислот и конформации глобина; гемовый компонент идентичен у всех гемоглобинов позвоночных и большинства беспозвоночных.

31.2.1. Гем и порфирины

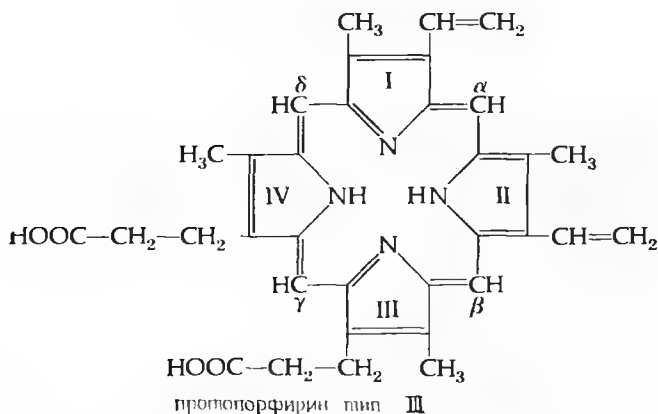
Порфирины являются производными порфина, который содержит четыре пирролоподобных цикла, соединенных четырьмя $=CH$ -группами (метеновые мостики); в результате образуется система чередующихся двойных связей.



Удобно пользоваться формулой



В ней атомы углерода пиррольных колец представлены как углы пятиугольников; показаны атомы азота, а атомы водорода не приведены. Указана также нумерация колец. Известно большое число производных порфирина; наиболее широко распространенным у животных является протопорфирин типа III (или протопорфирин IX).

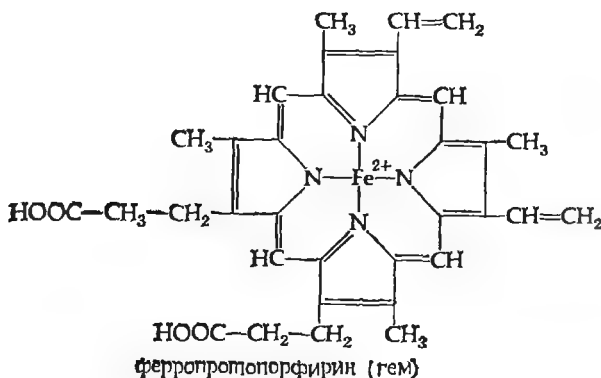


Боковыми цепями пиррольных колец протопорфирина III являются метильные и винильные группы и остатки пропионовой кислоты; приведенная формула показывает расположение групп в одной из 15 возможных изомерных структур.

Порфирины могут присоединить ионы многих металлов; биологически наиболее важные металлопорфирины содержат Fe или Mg. Легко образуются также комплексы, которые содержат Zn, Ni, Co, Cu и Ag. Комплексы, содержащие Mg, лабильны в разбав-

ленной уксусной кислоте; для удаления Fe или Cu требуются более сильные кислоты. Ион металла замещает диссоциирующие атомы водорода двух пиррольных колец и одновременно связывается координационными связями с третичными атомами азота двух других пиррольных колец. Благодаря эффекту резонанса связи металла с четырьмя атомами азота пиррольных колец (которые лежат в одной плоскости) рассматриваются как одинаковые.

Названия соединений железа различаются приставками: ферро- — для Fe^{2+} и ферри- — для Fe^{3+} . Ферропротопорфирин, или гем, содержит Fe^{2+} ; он имеет следующую структуру:



Гем (и подобные хелаты с ионами других двухвалентных металлов) представляет собой плоскую молекулу квадратной формы. Феррипротопорфирин, или гемин, который содержит Fe^{3+} , имеет суммарный положительный заряд и присоединяет дополнительный лиганд. Его обычно получают в форме хлорида. Пятикоординационный комплекс, образуемый Fe^{3+} , имеет в основном форму пирамиды с квадратным основанием; связь с дополнительным лигандом направлена перпендикулярно плоскости порфирина. Анионы хлора или других галогенов связываются с Fe не электростатически, а координационной связью. Свободный гем неустойчив и быстро окисляется до гемина. Кристаллический гемин легко получается при нагревании раствора гемоглобина в уксусной кислоте в присутствии небольшого количества NaCl. Эта процедура используется в судебной медицине для обнаружения крови.

31.2.2. Различные формы гемоглобина

Гемоглобин, не связанный с кислородом и содержащий гем с ферро-ионом (Fe^{2+}), называют дезоксигемоглобином, феррогемоглобином или восстановленным гемоглобином и сокращенно обозначают Hb. Атомы железа каждой из гем-групп молекулы гемо-

глобина могут обратимо связывать молекулу O_2 . Полностью оксигенированный Hb, называемый *оксигемоглобином* (HbO_2), содержит четыре молекулы кислорода (O_2) на молекулу гемоглобина. Hb может также соединяться с четырьмя молекулами CO (разд. 31.6.3) с образованием CO-гемоглобина, или карбоксигемоглобина ($HbCO$), который является фоточувствительным и диссоциирует на свету с выделением CO. К молекуле гемоглобина могут присоединиться также четыре молекулы NO с образованием очень стабильного $HbNO$. Многие реагенты, а именно пероксиды, феррицианид и хиноны могут окислить Fe^{2+} в гемоглобине до Fe^{3+} с образованием метгемоглобина ($MetHb$), который не присоединяет ни O_2 , ни CO. $MetHb$ может быть восстановлен до Hb таким восстановителем, как гидросульфит натрия ($Na_2S_2O_4$). Он образуется *in vivo* в норме, но в небольших количествах и ферментативным путем восстанавливается до Hb (гл. 32). Fe^{3+} в $MetHb$ может взаимодействовать со многими анионами, например при щелочном pH с OH^- и при кислом pH с Cl^- . $MetHb$ взаимодействует с CN^- , образуя цианметгемоглобин (разд. 31.6.3), а также взаимодействует с азидом и сульфидом, образуя соответствующие производные.

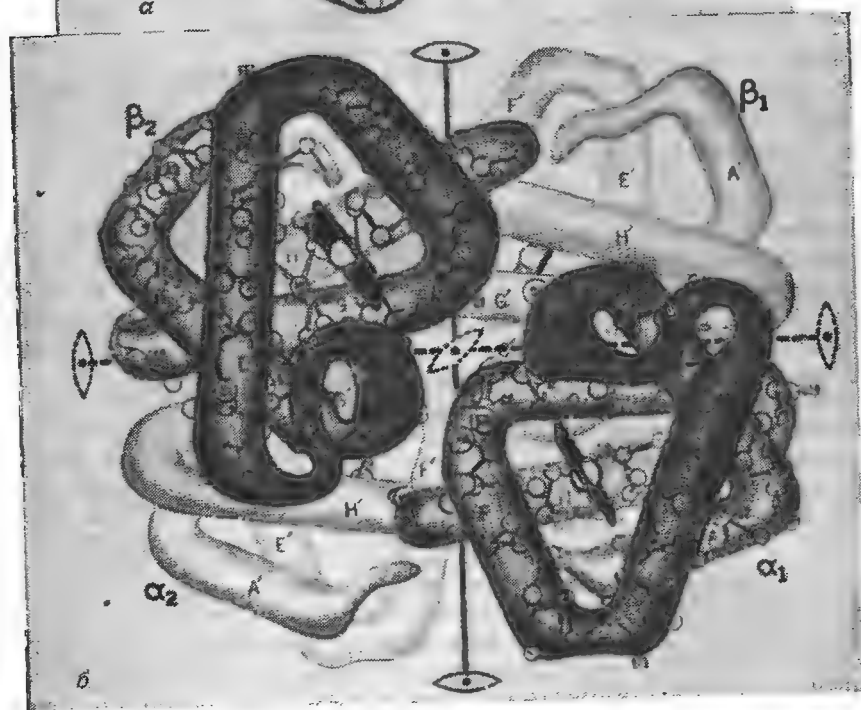
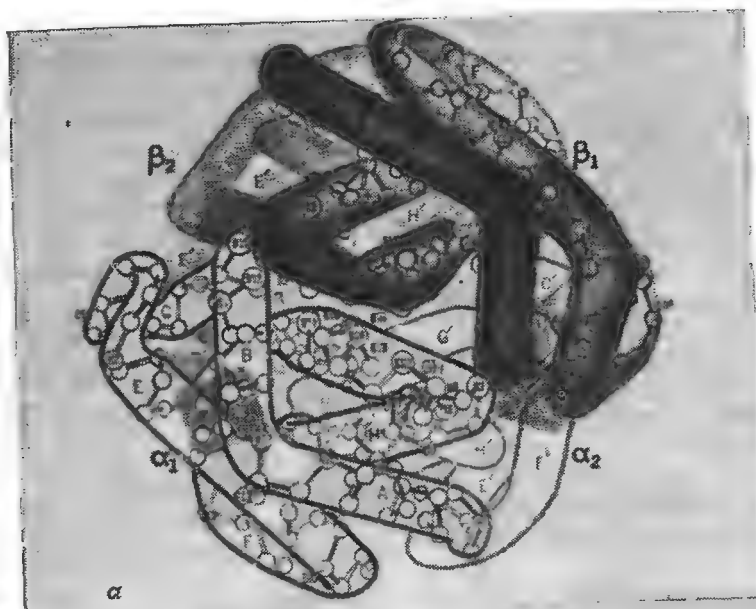
31.2.3. Структура глобина

Гемоглобин диссоциирует на гем и глобин в кислой или щелочной среде. Так, если раствор Hb добавить к смеси ацетон — HCl, то глобин осаждается, а гем остается в растворе.



Если принять меры предосторожности и предотвратить окисление тиоловых групп в глобине, то, осуществляя диссоциацию Hb в условиях низкой температуры и в отсутствие окисляющих агентов, полученный глобин можно рекомбинировать при pH 7 либо с ферро-, либо с феррипротопорфирином с образованием нативного Hb или $MetHb$ соответственно.

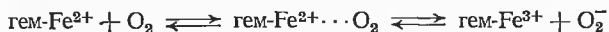
Гемоглобин взрослого человека (HbA) состоит из двух пар неидентичных α - и β -цепей, и его субъединичная структура обозначается $\alpha_2^A\beta_2^A$. Как видно на рис. 31.1 (и рис. 4.2), цепи соединены нековалентно, образуя глобулярную, нативную молекулу; с каждой цепью связана одна гем-группа. Последовательность аминокислот α - и β -цепей приведена на рис. 31.2. Хотя цепи имеют различное число аминокислотных остатков, отмечается значительная гомология последовательности; в 80 положениях имеются замены аминокислот. Гомология оказывается достаточной, чтобы конформация α - и β -цепей в нативном Hb и HbO_2 была сходной; конформация цепи (субъединицы) схематически изображена на рис. 31.3. Каждая субъединица имеет восемь спирализованных сегментов, обозначенных буквами от A до H; остатки, расположенные



между спиралями и соединяющие два сегмента спирали, обозначаются CD, EF и т. д. У α -цепей в отличие от β -цепей имеются два дополнительных аминокислотных остатка в зоне угла AB и отсутствуют шесть остатков в зоне CD.

Примечательной является локализация гема в своеобразной щели, так называемом *гемовом кармане*, как это видно на рис. 31.3. Неполярные винильные группы гема погружены во внутреннюю гидрофобную часть кармана, а гидрофильные пропионатные боковые цепи выступают из кармана в направлении поверхности. Большое число алифатических и ароматических R-групп выстилают карман и осуществляют гидрофобные контакты с пиррольными кольцами гема. Связь гема с глобином осуществляется также координационной связью между атомом железа и атомом азота His β 92(F8) или His α 87(F8) — так называемых *проксимальных гистидиновых остатков*. Другой остаток гистидина, локализованный в кармане, дистальный гистидин β 63[E7] или α 58[E7], находится с другой стороны от атома железа гема, и один из его атомов азота направлен в сторону атома железа, хотя он и находится несколько дальше, чем азот имидазольной группы проксимальных остатков гистидина. В MetHb между железом гема и дистальным гистидином находится молекула воды, но в Hb соответствующая область свободна, и липофильная молекула O₂ может диффундировать в эту область и связываться с железом, что приводит к образованию HbO₂.

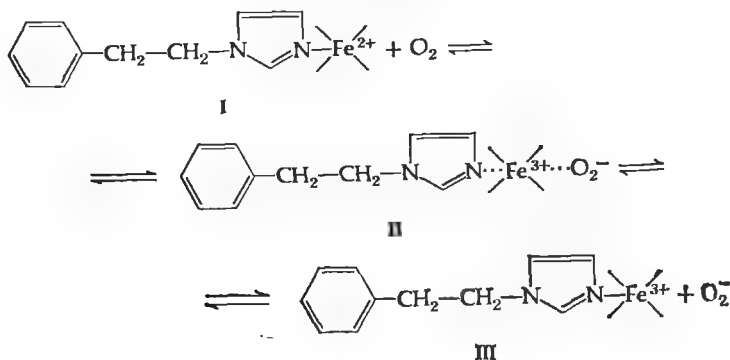
Уникальной особенностью гемоглобина является его способность обратимо связывать O₂, образуя стабильный комплекс, без окисления гемового Fe²⁺ в Fe³⁺. Это оказывается возможным, поскольку в гидрофобном гемовом кармане, из которого вытесняется вода, для гема создается среда с низкой диэлектрической постоянной. Реакция O₂ со свободным феррогемом, приводящая к образованию ферригема и супероксидного иона (O₂⁻),



эффективно протекает в растворах с высокой диэлектрической проницаемостью. Однако в среде с низкой диэлектрической проницаемостью разделение зарядов в комплексе гем-Fe²⁺...O₂ с образованием гем-Fe³⁺ + O₂⁻ оказывается неблагоприятным и O₂

Рис. 31.1. Диаграмма четвертичной структуры HbO₂, показывающая расположение субъединиц. Остатки, участвующие в образовании двух различных областей контакта между субъединицами $\alpha_1\beta_1$ (a) и $\alpha_1\beta_2$ (б) имеют ту же нумерацию, что и на рис. 31.3. На рис. б истинная ось симметрии показана вертикальной линией, а две псевдооси представлены горизонтальной линией и линией, перпендикулярной плоскости рисунка. [Dickerson R. E., Geis I., Structure and Action of Proteins, Harper and Row, Publishers, New York, 1969.]

связывается обратимо без окисления железа гема. В качестве иллюстрации можно привести реакцию O_2 с комплексом фенилэтил-имидазола и диэтилового эфира гема (I).



В водной среде реакция протекает быстро с образованием комплекса III и O_2^- . Если комплекс I находится в тонком слое гидрофобного полистирола, то O_2 присоединяется обратимо без окисления и образования комплекса III.

С Hb очень сходен миоглобин (Mb) мышц позвоночных. В виде оксимиоглобина (MbO_2) он служит резервуаром O_2 в покоящихся скелетных мышцах, а при мышечной активности освобождает O_2 (разд. 31.6.2). Только около 30 остатков аминокислот миоглобинов гомологичны аминокислотным остаткам α - или β -цепей гемоглобинов позвоночных, однако третичные структуры миоглобинов и цепей Hb поразительно сходны; сходными являются также локализация и протяженность спирализованных и неспирализованных участков вторичной структуры (рис. 31.3). Наиболее важным структурным отличием между Hb и Mb является расположение R-групп на поверхности молекулы. Гемоглобины имеют большое число расположенных на поверхности R-групп, которые обеспечивают комплементарные контакты между субъединицами и ассоциацию цепей с образованием нативной четвертичной структуры $\alpha_2^A\beta_2^A$. Так как на поверхности глобулы Mb отсутствуют R-группы, соответствующие тем, которые осуществляют контакты в α - и β -цепях, то в разбавленных растворах Mb находится в виде мономера и не может также замещать α - или β -субъединицу в Hb.

Комплементарные контакты между субъединицами HbO_2 приведены схематически на рис. 31.1. Контакты образуются преимущественно между α - и β -цепями, имеется также несколько контактов α — α и β — β . Каждая α - и β -цепь образует контакты с двумя примыкающими неидентичными соседними цепями, т. е. контакты двух типов. Для обозначения различных контактов цепи произ-

		10		20	
α	Val-	-Leu-Ser-Pro-Ala-Asp-Lys-Thr-Asn-Val-Lys-Ala-Ala-Trp-Gly-Lys-Val-Gly-Ala-His-Ala-Gly-Glu-Tyr-Gly-Ala-			
β	Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys-Ser-Ala-Val-Thr-Ala-Leu-Trp-Gly-Lys-Val-Asp-				
γ^*	Gly-	-Phe-	-Glu-	-Asp-	-Ala-Thr-Ile-
δ^*					
α	Glu-Ala-Leu-Glu-Arg-Met-Phe-Leu-Ser-Phe-Pro-Thr-Thr-Lys-Thr-Tyr-Phe-Pro-His-Phe-				
β	Glu-Ala-Leu-Gly-Arg-Leu-Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Glu-Arg-Phe-Phe-Glu-Ser-Phe-Gly-Asp-Leu-Ser-Thr-Pro-Asp-				
γ	-Thr-				
δ					
α	-Gly-Ser-Ala-Glu-Val-Lys-Gly-His-Gly-Lys-Lys-Val-Ala-Asp-Ala-Leu-Thr-Asn-Ala-Val-Ala-His-Val-Asp-				
β	Ala-Val-Met-Gly-Asp-Pro-Lys-Val-Lys-Lys-Ala-His-Gly-Lys-Lys-Val-Leu-Gly-Ala-Phe-Ser-Asp-Gly-Leu-Ala-His-Leu-Asp-				
γ	-Ile-				
α	Asp-Met-Pro-Asp-Ala-Leu-Ser-Ala-Leu-Ser-Asp-Leu-His-Ala-His-Lys-Leu-Arg-Val-Asp-Pro-Val-Asp-Phe-Lys-Leu-Leu-				
β	Asp-Leu-Lys-Gly-Thr-Phe-Ala-Thr-Leu-Ser-Glu-Leu-His-Cys-Asp-Lys-Leu-His-Val-Asp-Pro-Glu-Asn-Phe-Arg-Leu-Leu-				
γ					
δ					
α	Ser-His-Cys-Leu-Leu-Val-Thr-Leu-Ala-Ala-His-Leu-Pro-Ala-Glu-Phe-Thr-Pro-Ala-Val-His-Ala-Ser-Leu-Asp-Lys-Phe-				
β	Gly-Asp-Val-Leu-Val-Cys-Val-Leu-Ala-His-His-Phe-Gly-Lys-Glu-Phe-Thr-Pro-Pro-Val-Gln-Ala-Ala-Tyr-Gln-Lys-Val-				
γ					
δ					
α	Leu-Ala-Ser-Val-Ser-Thr-Val-Leu-Thr-Ser-Lys-Tyr-Arg				
β	Val-Ala-Gly-Val-Ala-Asp-Ala-Leu-Ala-His-Lys-Tyr-His				
γ	-Thr-				

Рис. 31.2. Последовательность аминокислот α -, β -, γ - и δ -цепей гемоглобина человека. Приведена полная последовательность α - и β -цепей; у γ - и δ -цепей приведены только те остатки, которые отличаются от соответствующих остатков α - и β -цепей.

вольно обозначить как α_1 , α_2 , β_1 и β_2 , хотя две α -цепи (как и две β -цепи) идентичны. Так, например, α -цепь образует $\alpha_1\beta_1$ - и $\alpha_1\beta_2$ -контакты, которые идентичны $\alpha_2\beta_2$ - и $\alpha_2\beta_1$ -контактам соответственно. Большинство контактов образовано гидрофобными R-группами, имеется также несколько контактов, обусловленных водородными и электростатическими связями. 34 R-группы образуют $\alpha_1\beta_1$ -контакты и 19 R-групп — $\alpha_1\beta_2$ -контакты. Большое значение имеет то обстоятельство, что при дезоксигенировании HbO_2 происходит перемещение субъединиц; при этом контакты $\alpha_1\beta_1$ почти не меняются, значительное смещение происходит в области $\alpha_1\beta_2$ -кон-

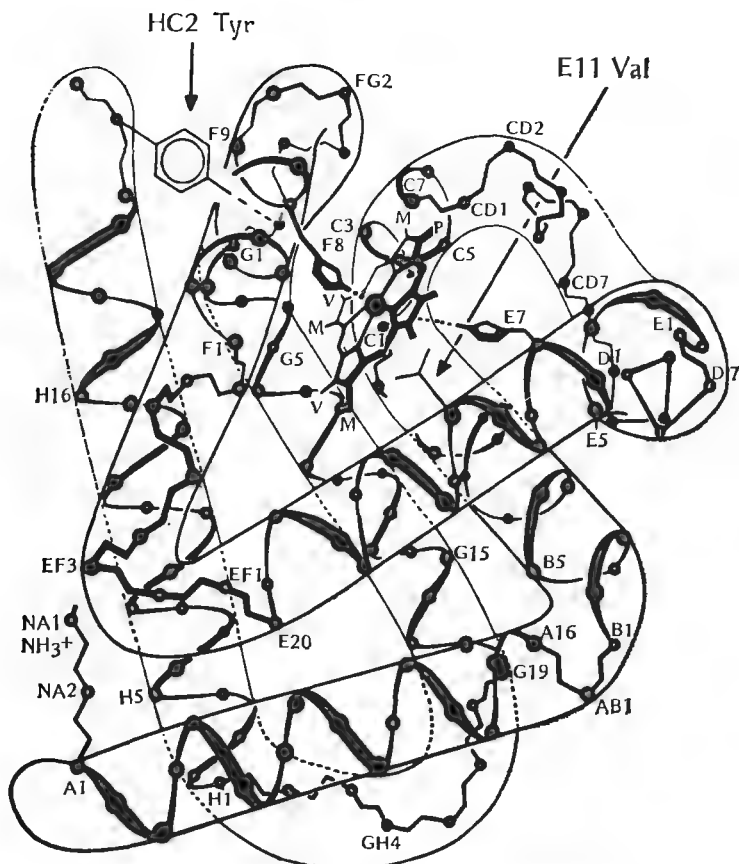


Рис. 31.3. Схематическое изображение вторичной и третичной структур одной субъединицы гемоглобина позвоночных. α -Углеродные атомы скелета полипептида изображены черными кружочками и пронумерованы 1, 2, 3, ..., согласно их локализации в спирализованных сегментах, обозначенных от А до Н, или в неспирализованных сегментах, обозначенных АВ, CD, EF... Гемовая группа локализована в гидрофобном кармане, она связана координационной связью с проксимальным гистидином F8. Буквами М, V и Р обозначены соответственно метильные, винильные группы и группы пропионовой кислоты гема. Остаток дистального гистидина E7 локализован в гидрофобном кармане около E11 Val. Взаимная ориентация остатка тирозина HC2 и других остатков различна в Hb и HbO₂. [Perutz M. F., Br. Med. Bull., 32, 195 (1976).]

тактов. Эти и другие изменения четвертичной структуры, сопровождающие процессы оксигенирования и дезоксигенирования, имеют решающее значение для нормального функционирования гемоглобина; этот вопрос рассматривается ниже (разд. 31.4).

31.2.4. Гетерогенность гемоглобина

Обычно гемоглобины взрослого человека образованы α - и β -цепями с последовательностями, приведенными на рис. 31.2, однако в популяции людей наблюдается значительная гетерогенность структуры Hb. Различают три типа гетерогенности гемоглобинов человека: 1) эмбриональная, 2) обусловленная наличием минорных компонентов и 3) генетическая.

31.2.4.1. Эмбриональная гетерогенность

В крови плода или эмбриона имеются различные гемоглобины. В эритроцитах плода наибольшую часть составляет фетальный гемоглобин (HbF), который состоит из двух α -цепей, идентичных α -цепям HbA, и двух γ -цепей; таким образом, структуру HbF можно записать как $\alpha_2\gamma_2$. β - и γ -цепи гомологичны, их последовательность отличается 37 остатками (рис. 31.2). У эмбриона человека в период до 12 недель обнаружен еще один гемоглобин, который, как полагают, имеет структуру $\alpha_2\epsilon_2$. ϵ -Цепь похожа на β - и γ -цепи, однако ее полная аминокислотная последовательность еще не установлена. Получены данные о наличии у эмбрионов еще одного гемоглобина, имеющего структуру $\zeta_2\epsilon_2$; ζ -цепь сходна с α -цепью. На рис. 31.4 показаны относительные количества каждого типа цепей гемоглобина в эмбриональном и постэмбриональном периодах развития человека. О механизмах, контролирующих переключение процесса синтеза гемоглобина (с синтеза эмбрионального гемоглобина на синтез гемоглобина плода, а затем гемоглоби-

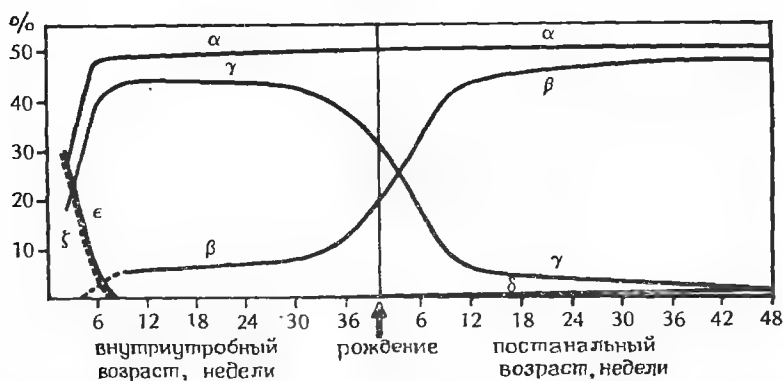


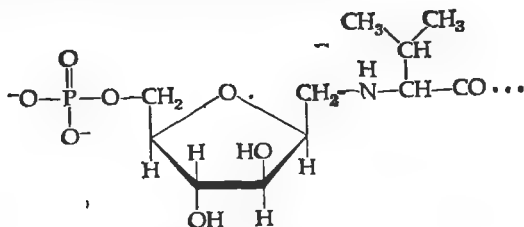
Рис. 31.4. Доли (в %) α -, β -, γ -, δ -, ϵ - и ζ -цепей от общего количества глобина у человека во внутриутробном периоде и после рождения. [Wood W. G., Br. Med. Bull., 32, 282 (1976).]

на взрослого человека), известно мало. Благодаря уникальной структуре HbF обеспечивает доставку O_2 эмбриону из системы кровообращения матери (разд. 31.6.1).

31.2.4.2. Гетерогенность, обусловленная минорными компонентами

В эритроцитах взрослого человека имеется несколько минорных гемоглобинов, составляющих в сумме около 5—10% общего количества Hb. HbA₂ имеет структуру $\alpha_2^A\delta_2$. δ -Цепи почти идентичны β -цепям, их последовательности отличаются только 10 остатками, как показано на рис. 31.2. HbA₂ составляет около 2,5% общего Hb эритроцитов взрослого человека и появляется приблизительно через 12 недель после рождения (рис. 31.4). Специфическая функция HbA₂ неизвестна; известно, однако, что концентрация этого гемоглобина может увеличиться примерно в два раза при некоторых формах талассемии (разд. 26.5.6.3).

В нормальных эритроцитах HbA_{1b} и HbA_{1c} составляют соответственно 3—6 и 1% общего Hb. Полагают, что эти гемоглобины образуются в результате неферментативной реакции N-концевых остатков валина β -цепей HbA с глюкозо-6-фосфатом, приводящей к образованию аддукта, представляющего собой шиффово основание. В случае свободной глюкозы этот аддукт практически не образуется; очевидно, фосфат обеспечивает взаимодействие глюкозо-6-фосфата с DPG-связывающим участком Hb (разд. 31.3.2.3), в котором и происходит реакция. Фосфорилированный аддукт хроматографически сходен с HbA_{1b}. Высказано предположение, что в результате перегруппировки аддукта N-концевой группой становится 1-дезоксиглюкоза-6-фосфат; при дефосфорилировании последнего образуется HbA_{1c}.



1-дезоксиглюкоза-6-фосфат

При сахарном диабете скорость синтеза HbA_{1c} увеличивается, и его количество достигает 6—12% от общего количества Hb. Уровни содержания HbA_{1c} и HbA_{1b} могут отражать степень снижения толерантности к глюкозе при диабете и нарушения регуляции ее метаболизма; периодическое определение содержания этих минорных гемоглобинов может помочь при оценке состояния регуляции обмена углеводов.

Таблица 31.3

Некоторые аномальные гемоглобины человека — продукты экспрессии генов α -, β -, γ - или δ -цепей, в которых произошли точечные мутации

Название ^а	Остаток ^б	Замена ^в	Главное аномальное свойство ^г
HbI	$\alpha 16$ (A14)	Lys→Glu	Нет
HbG _{Honolulu}	$\alpha 30$ (B11)	Glu→Gln	»
Hb _{Torino}	$\alpha 43$ (CE1)	Phe→Val	Сродство к O ₂ ↓
Hb _{Nasharon}	$\alpha 47$ (CE5)	Asp→His	Не стабилен
HbM _{Boston}	$\alpha 58$ (E7)	His→Tyr	Сродство к O ₂ ↓
HbI _{Buda}	$\alpha 61$ ((E10)	Lys→Asn	То же
HbG _{Pest}	$\alpha 74$ (EF3)	Asp→Asn	Нет
HbM _{Iwate}	$\alpha 87$ (F8)	His→Tyr	MetHb, сродство к O ₂ ↓
Hb _{Rampa}	$\alpha 95$ (G2)	Pro→Ser	Диссоциация ↑
HbJ _{Tangariki}	$\alpha 115$ (GH3)	Ala→Asp	Нет
Hb _{Bibba}	$\alpha 136$ (H19)	Leu→Pro	Диссоциация ↑
HbC	$\beta 6$ (A3)	Glu→Lys	Нет
HbS	$\beta 6$ (A3)	Glu→Val	Серповидность, сродство к O ₂ ↓
HbJ _{Baltimore}	$\beta 16$ (A13)	Gly→Asp	Нет
HbE	$\beta 26$ (B8)	Glu→Lys	»
Hb _{Genova}	$\beta 28$ (B10)	Leu→Pro	Сродство к O ₂ ↑
Hb _{Tacoma}	$\beta 30$ (B12)	Arg→Ser	Эффект Бора ↓
Hb _{Hammersmith}	$\beta 42$ (CD1)	Phe→Ser	Нестабильный, сродство к O ₂ ↓
HbM _{Zurich}	$\beta 63$ (E7)	His→Arg	Нестабильный, сродство к O ₂ ↑
HbM _{Saskatoon}	$\beta 63$ (E7)	His→Tyr	MetHb, сродство к O ₂ ↑
HbM _{Hyde Park}	$\beta 92$ (F8)	His→Tyr	MetHb
HbA _{Köln}	$\beta 98$ (FG5)	Val→Met	Нестабильный, сродство к O ₂ ↑
HbD _{Punjab}	$\beta 121$ (GH4)	Glu→Gln	Сродство к O ₂ ↑
Hb _{Abruzzo}	$\beta 143$ (H21)	His→Arg	То же
Hb _{Bethesda}	$\beta 145$ (HC2)	Tyr→His	»
Hb _{Hiroshima}	$\beta 146$ (HC3)	His→Asp	Сродство к O ₂ ↑↑
Hb _{Sphakia}	$\delta 2$ (NA2)	His→Arg	
Hb _{Flatbush}	$\delta 22$ (B2)	Ala→Glu	
Hb _{Coburg}	$\delta 116$ (G18)	Arg→His	
HbF _{Texas I}	$\gamma 5$ (A2)	Glu→Lys	

Продолжение

Название ^а	Остаток ^б	Замена ^в	Главное аномальное свойство ^г
HbF _{Jamaica}	γ61 (E5)	Lys→Glu	
HbF _{Malta I}	γ117 (G19)	His→Arg	
HbS _{Harlem}	β6 (A3)	Glu→Val	Серповидность умеренная
	β73 (G17)	Asp→Asn	
HbT _{Travis}	β6 (A3)	Glu→Val	Серповидность
	β142 (H2D)	Ala→Val	

^а Первоначально гемоглобины обозначались буквами A, C, D, S и т. д. на основании их относительных электрофоретических подвижностей. Когда же было выяснено, что аномальных гемоглобинов больше, чем букв в алфавите, и что некоторые различающиеся гемоглобины имеют одинаковую подвижность, аномальные гемоглобины стали обозначать либо по названию района (города), где они впервые были обнаружены (иногда сохраняя заглавную букву, указывающую на относительную электрофоретическую подвижность), либо по названию группы людей или фамилии пациента, у которых они были впервые идентифицированы; иногда используют сочетание этих названий.

^б Цифра указывает положение аминокислоты в цепи; в скобках номер с буквой указывает положение этого остатка на рис. 31.3.

^в Аминокислота слева — это аминокислота в HbA, аминокислота справа — это заменяющая аминокислота, обнаруженная в указанном аномальном гемоглобине.

^г ↓ уменьшение; ↑ увеличение.

31.2.4.3. Генетическая гетерогенность

О генетической гетерогенности свидетельствует большой полиморфизм гемоглобинов человека. С помощью электрофоретических и хроматографических исследований выявлено примерно 300 вариантов гемоглобинов человека. Эти варианты получили общее название *аномальных гемоглобинов*; вследствие аномальных свойств некоторых Hb могут наблюдаться заболевания различной степени тяжести; однако многие из этих гемоглобинов функционально нормальны и не вызывают появления симптомов заболевания. Появление большинства аномальных гемоглобинов является результатом точечных мутаций в одном из генов, кодирующих синтез α-, β-, γ- или δ-цепей, которые приводят к замене одного аминокислотного остатка другим (гл. 26). В табл. 31.3 приведены некоторые аномальные гемоглобины такого типа; у большинства из них в результате замены аминокислоты появляются необычные свойства. В настоящее время идентифицировано 155 аномальных гемоглобинов с единственной заменой одного остатка в β-цепи, 76 в α-цепи, 9 в δ-цепи и 14 в γ-цепи. Было обнаружено также пять гемоглобинов, являющихся результатом двухточечных мутаций в генах либо α-, либо β-цепи. Свойства некоторых аномальных гемоглобинов обсуждаются ниже (разд. 31.7).

Таблица 31.4

Некоторые аномальные гемоглобины, полипептидные цепи которых имеют делеции или вставки остатков аминокислот или же являются результатом слияния генов

Тип мутации	Название	Структурная и функциональная патология ^а
Делеция	Hb _{Lelden}	$\beta 6$ или $\beta 7 \rightarrow 0$; нестабильность
	Hb _{Tochigi}	$\beta 56-59$ (Gly-Asn-Pro-Lys) $\rightarrow 0$; нестабильность
	Hb _{Green Hill}	$\beta 91-95$ (Leu-His-Cys-Asp-Lys) $\rightarrow 0$; нестабильность; сродство к O ₂ $\uparrow$
	Hb _{Coventry}	$\beta 141$ Leu $\rightarrow 0$
Удлинение	Hb _{Constant Spring}	$\alpha 141$ Arg не является С-концевым; цепь удлинена на 31 остаток
	Hb _{Tak}	$\beta 146$ His не является С-концевым; цепь удлинена на 10 остатков; сродство к O ₂ $\uparrow$
	Hb _{Koya Dora}	$\alpha 141$ Arg не является С-концевым; цепь удлинена на 16—17 остатков
Сдвиг рамки	Hb _{Wayne}	$\alpha 139-141$; сдвиг рамки в кодонах, приводящий на С-конце к последовательности Thr-Ser-Asn-Thr-Val-Lys-Leu-Glu-Pro-Arg-COOH
Вставки	Hb _{Grady}	$\alpha 118-119$; 3 остатка вставлены между $\beta 118$ Thr и $\beta 119$ Pro
Слияние	Hb _{Lepore Baltimore}	Первая треть последовательности идентична δ -цепи, а остальная — β -цепи
	Hb _{NIHctc}	Первая четверть последовательности идентична β -цепи, остальная — δ -цепи
	Hb _{Kenya}	Первая треть последовательности идентична γ -цепи, остальная — β -цепи

^а $\uparrow$ увеличивается; $\downarrow$ уменьшается.

Известны аномальные гемоглобины, у которых имеются и делеции (пропуски) и (или) вставки аминокислот; некоторые гемоглобины являются продуктом экспрессии генов, в которых произошло «смещение рамки» (гл. 26); обнаружены цепи гемоглобинов с «удлиненными» в области С-конца последовательностями аминокислот, а также цепи, которые включают фрагменты β -цепи и либо δ -, либо γ -цепи. Эти гибридные цепи являются продуктом генов, образовавшихся в результате дупликации и слияния генов (разд. 27.2.1.4) либо β - и δ -, либо β - и γ -цепей. Примеры такого типа аномальных гемоглобинов приведены в табл. 31.4.

31.3. Реакции гемоглобина с кислородом, диоксидом углерода, протонами и 2,3-дифосфоглицератом

31.3.1. Связывание с кислородом

Уникальной особенностью связывания гемоглобином O_2 является кооперативное взаимодействие между гемсвязывающими участками, часто называемое гем-гем-взаимодействием. Хотя прямых физических контактов между четырьмя группами гема нет, кооперативность связывания O_2 проявляется в том, что по мере протекания оксигенирования гемоглобина облегчается связывание последующих молекул кислорода.

Целесообразно вначале рассмотреть связывание O_2 с миоглобином. Зависимость между p_{O_2} и образованием MbO_2 приведена на рис. 31.5; кривая является прямоугольной гиперболой, как и можно было ожидать на основе закона действующих масс для диссоциации оксимиоглобина, которая протекает по уравнению $MbO_2 \rightleftharpoons Mb + O_2$. В противоположность этому кривая диссоциации HbO_2 нормальной крови человека и крови многих других видов имеет сигмоидную форму (рис. 31.6). Сигмоидная форма кривой указывает на то, что связывание O_2 одной из гемовых групп Hb влияет на константы диссоциации других групп гема этой же молекулы; это влияние (судя по форме кривой) должно быть наиболее выраженным на четвертой стадии диссоциации. Рассматри-

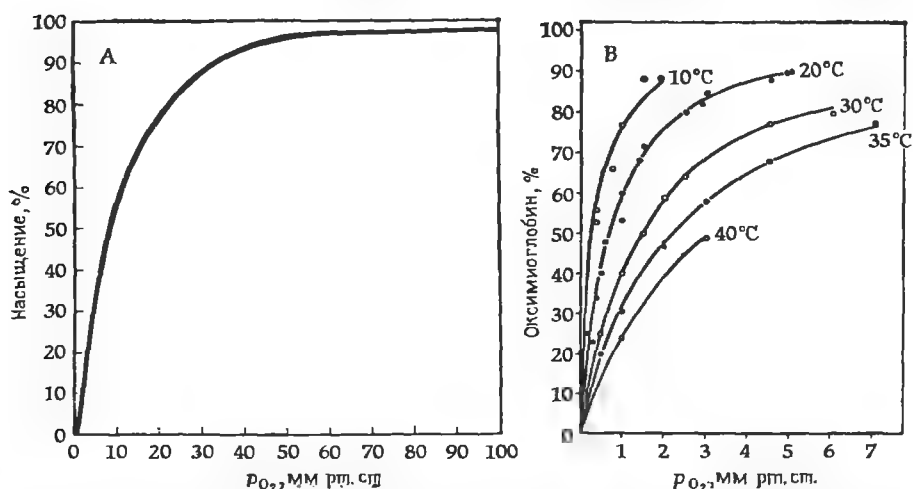


Рис. 31.5. а — зависимость степени оксигенирования миоглобина от парциального давления кислорода; б — влияние температуры на связывание кислорода миоглобином. [Courtesy of Dr. E. Antonini.]

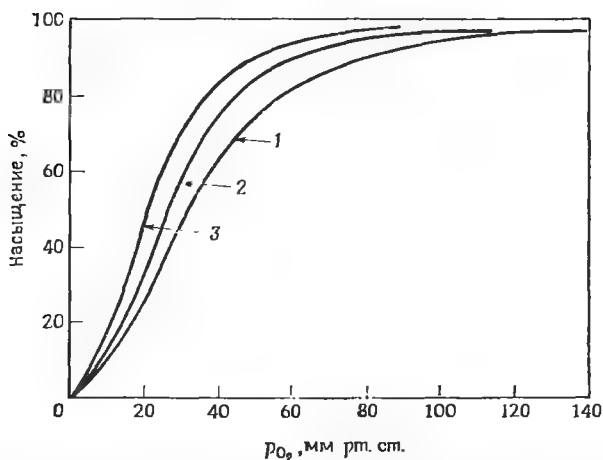


Рис. 31.6. Влияние парциального давления CO_2 на диссоциацию оксигемоглобина в крови человека. 1 — $p_{\text{CO}_2} = 61,3$ мм рт. ст., pH 7,2; 2 — $p_{\text{CO}_2} = 39,7$ мм рт. ст., pH 7,4; 3 — $p_{\text{CO}_2} = 25,5$ мм рт. ст., pH 7,6.

ваемые соотношения описываются уравнением Хилла

$$Y = 100 \frac{(p/p_{1/2})^n}{1 + (p/p_{1/2})^n}$$

где Y — процент гемоглобина, связанного с O_2 при давлении p ; $p_{1/2}$ — давление кислорода, при котором 50% Hb находится в виде HbO_2 , n — константа для данного вида гемоглобина. Если $n=1$, кривая диссоциации O_2 имеет вид гиперболы, как на рис. 31.5; чем больше значение n , тем более выражена сигмоидная форма кривой. Для нормального Hb человека $n=2,7 \pm 0,2$; эта константа не имеет физического смысла, так как уравнение Хилла является эмпирическим, однако она чрезвычайно полезна для характеристики гемоглобинов разных видов и для выяснения влияния различных воздействий на свойства изучаемого гемоглобина. При физиологических условиях сродство к O_2 у Hb и у полностью оксигенированного HbO_2 отличается в 500 раз; это показывает, что после присоединения первых молекул O_2 сродство частично насыщенного гемоглобина к кислороду увеличивается.

Сигмоидный характер кривой диссоциации HbO_2 имеет большое физиологическое значение; это видно из рис. 31.6; парциальное давление O_2 влияет на насыщение гемоглобина в пределах от 20 до 80 мм рт. ст., и артериальный гемоглобин практически насыщается кислородом при p_{O_2} , равном 80 мм рт. ст.

Сигмоидные кривые характерны только для ряда мультимерных дыхательных белков. Миоглобин и другие мономерные белки обыч-

но имеют низкое значение $p_{1/2}$ при связывании O_2 . Тетрамерная форма Hb человека ($\alpha_2\beta_2$) имеет, следовательно, две характерные черты: сигмоидную кривую диссоциации HbO_2 и высокое значение $p_{1/2}$ при связывании O_2 .

31.3.2. Вещества, влияющие на соединение гемоглобина с кислородом

Связывание гемоглобином O_2 зависит не только от p_{O_2} , но и от pH, концентрации CO_2 , 2,3-дифосфоглицерата (DPG) и некоторых анионов, таких, как Cl^- . Как показано на рис. 31.7, увеличение $[CO_2]$ или $[DPG]$ понижает сродство Hb к O_2 при постоянном pH. Процессы связывания O_2 , H^+ , CO_2 и DPG с Hb взаимосвязаны; изменение концентрации одного из этих веществ влияет на связывание Hb с другими. Взаимозависимость действия этих веществ на Hb иногда называют кооперативным эффектом гемоглобина. Связывание гемоглобином O_2 , его транспорт и доставка к тканям тонко регулируются; H^+ , CO_2 и DPG функционируют аналогично эффекторам ферментов, а форма кривых насыщения гемоглобина O_2 аналогична сигмоидным кривым зависимости скорости реакции от концентрации субстрата для аллостерических ферментов (гл. 8).

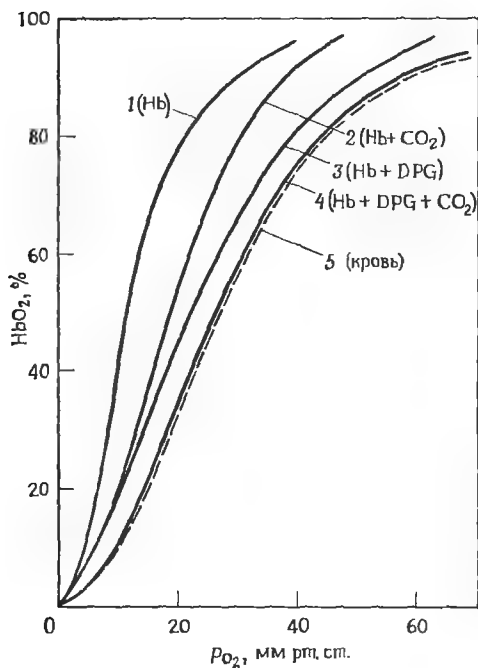
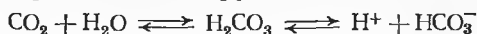


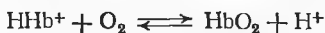
Рис. 31.7. Кривые связывания кислорода гемоглобином: 1 — чистый Hb, т. е. в отсутствие DPG и CO_2 ; 2 — Hb при $p_{CO_2} = 40$ мм рт. ст.; 3 — Hb в присутствии 1,2 моля DPG на 1 моль Hb (тетрамера $\alpha_2\beta_2$); 4 — Hb в присутствии DPG и CO_2 в тех же концентрациях, что и в случаях кривых 2 и 3 соответственно; 5 — кровь при $p_{CO_2} = 40$ мм рт. ст. Растворы гемоглобина: pH 7,22 при 50% насыщения; кровь: pH 7,4, что соответствует pH 7,22 внутри клеток. [Kilmartin J. V., Br. Med. Bul., 32, 209 (1976).]

31.3.2.1. Влияние диоксида углерода и протонов: эффект Бора

Из рис. 31.6 и 31.7 видно, что при изменении p_{CO_2} в среде, окружающей эритроцит, меняется равновесие системы $\text{Hb} - \text{O}_2$; феномен известен как *эффект Бора*. Этот эффект наблюдается также в растворах чистого Hb и обусловлен полностью сдвигом pH , связанным с изменением p_{CO_2} . Повышение $[\text{H}^+]$ связано с быстрой гидратацией CO_2 в эритроцитах (разд. 31.6); образуется H_2CO_3 , которая при pH крови диссоциирует на H^+ и HCO_3^- :



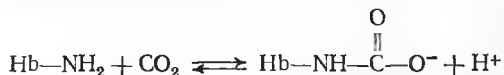
Оксигенирование Hb приводит к сдвигу кажущегося pK_a ряда кислотных групп белка от 7,71 до 6,17; следовательно, HbO_2 является более сильной кислотой, чем Hb . Обратимую реакцию, которая характеризует эффект Бора, схематически можно представить следующим образом:



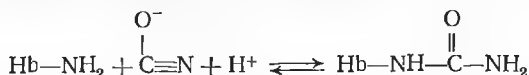
Процесс не является стехиометрическим. При связывании 1 экв. O_2 освобождается приблизительно 0,7 моля H^+ .

Эффект Бора имеет большое физиологическое значение. Когда артериальная кровь попадает в зону тканей, CO_2 диффундирует в эритроциты, понижая (потенциально) pH и (поскольку осуществляется реакция $\text{H}^+ + \text{HbO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{HbH}^+$) сродство Hb к O_2 . В легких потеря CO_2 , в результате которой мог бы потенциально увеличиться pH , повышает сродство Hb к O_2 и, следовательно, способствует насыщению Hb кислородом в условиях относительно низкого p_{O_2} .

CO_2 также связывается с Hb с образованием карбаминогемоглобина; схематически эту реакцию можно представить следующим образом:



Реакция легко обратима, и количество образующегося карбаминогемоглобина определяется p_{CO_2} . Оказалось, что CO_2 связывают только N-концевые α -аминогруппы. Это следует из данных о том, что карбамоилгемоглобин, образующийся в результате реакции цианата с четырьмя α -аминогруппами Hb



не связывает CO_2 . Сродство к CO_2 α -аминогруппы β -цепей Hb приблизительно в три раза больше, чем сродство α -аминогруппы α -цепей. Далее, в идентичных условиях больше CO_2 связывается с Hb , чем с HbO_2 .

31.3.2.3. Влияние 2,3-дифосфоглицерата

Главной фракцией фосфатов в эритроцитах является DPG (разд. 32.2.1), его внутриклеточная концентрация составляет приблизительно от 4 до 5 мМ, т. е. примерно такая же, как и концентрация Hb. DPG связывается с тетрамерным Hb при нейтральном pH, образуя комплекс с соотношением компонентов 1:1, константа связывания K_{as} равна приблизительно 10^5 M^{-1} . K_{as} для связывания DPG с HbO₂ примерно в 10 раз меньше. Главным следствием различий K_{as} является снижение в присутствии DPG сродства Hb к O₂. Это схематично показано в следующем уравнении:



Таким образом, при фиксированной [HbO₂] увеличение DPG повышает диссоциацию HbO₂, или, наоборот, увеличение p_{O_2} , приводящее к образованию HbO₂, способствует диссоциации комплекса Hb · DPG. DPG может служить чувствительным показателем адаптации к гипоксии, и его концентрация значительно возрастает на больших высотах (примерно на 20% при высоте 15 000 футов над уровнем моря). Фитат, гексафосфат миоинозита (разд. 15.7.8), обладает еще более высоким, чем DPG, сродством к Hb; он находится в эритроцитах птиц, которые (при данном p_{O_2}) освобождают даже больше O₂, чем эритроциты человека.

31.4. Механизм действия гемоглобина

Сравнение четвертичных структур различных форм гемоглобинов, установленных с помощью рентгеноструктурного анализа высокого разрешения, показало, что между структурами дезоксигемоглобина и гемоглобинов, связанных с лигандами, имеется ряд различий. Сопоставление этих структур и функциональных свойств Hb и HbO₂ в растворе привело к формулированию представлений о вероятном механизме реакций кооперативного связывания, осуществляемых гемоглобином.

В дезоксигемоглобине имеется несколько солевых мостиков, образованных остатками аминокислот, как показано схематически на рис. 31.8. Полагают, что эти мостики способствуют стабилизации дезоксистеруктуры и что они разрушаются при образовании HbO₂. Далее, в Hb Tyr 140 и Tyr 145 каждой α-цепи погружены в глубь молекулы, а —SH-группа Cysβ93 находится на поверхности. В оксигемоглобине HbO₂ четыре остатка тирозина находятся на поверхности молекулы, а две —SH-группы погружены. Оксигенирование Hb сопровождается также перемещением субъединиц; структурные изменения происходят главным образом в области

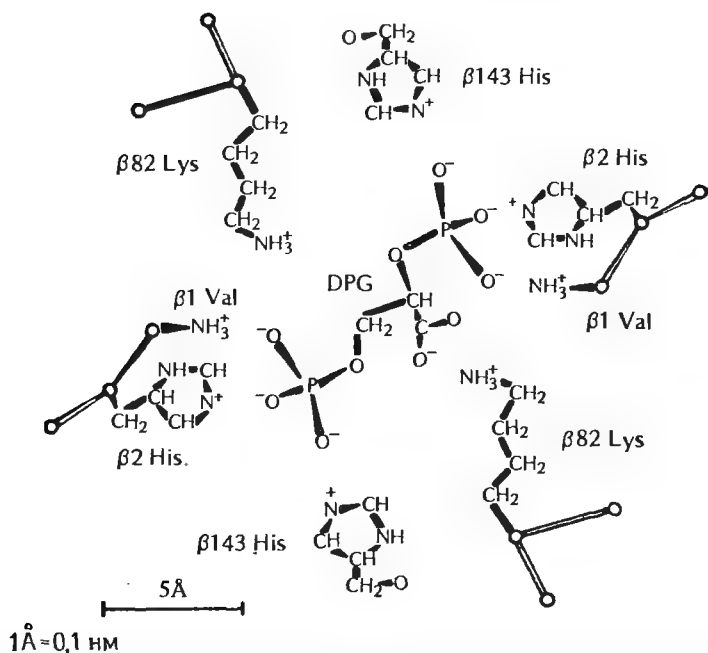


Рис. 31.9. Структура связывающего участка для отрицательно заряженного 2,3-дифосфоглицерата (DPG) в гемоглобине человека. [Kilmartin J. V., Br. Med. Bull. 32, 211 (1976).]

карманов несколько меньше, чем в HbO_2 . Когда O_2 связывается с атомом железа гема первой субъединицы, ее третичная структура изменяется. Эти изменения индуцируют структурные изменения в других субъединицах, и при последующем связывании кислорода диссоциирует DPG, формируются характерные для HbO_2 контакты между субъединицами; в результате структурных изменений гемового кармана увеличивается сродство к кислороду неоксигенированных гемовых групп. HbO_2 имеет более релаксированную, чем Hb, так называемую R-структуру, обладающую значительно большим, чем T-структура, сродством к O_2 .

Эффект Бора также обусловлен структурными различиями между Hb и HbO_2 , которые приводят к изменению характера взаимодействий, в которых участвуют His β 146 и Val α 1. В Hb His β 146 образует солевые мостики (рис. 31.8), а в HbO_2 его имидазольное кольцо не участвует в электростатических взаимодействиях. В Hb His β 146 имеет рК 8, а в HbO_2 его рК снижается до 7,1. Таким образом, при pH 7,4 His β 146 в Hb может акцептировать больше H^+ . His β 146 ответствен приблизительно за 40% общей величины эффекта Бора. Val α 1, который также образует солевые мостики

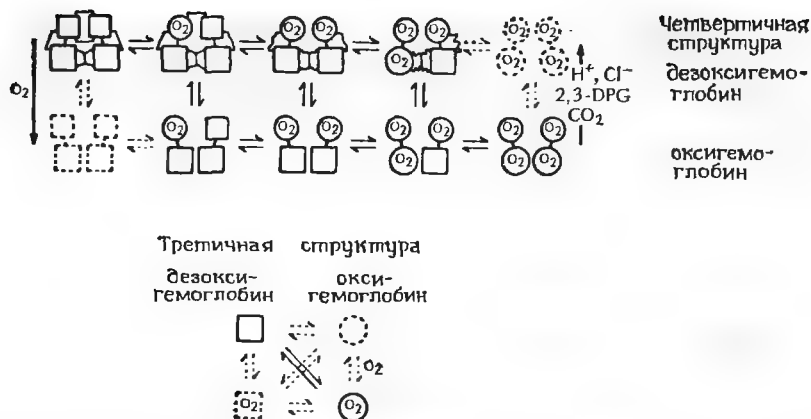


Рис. 31.10. Аллостерический механизм кооперативного взаимодействия O_2 , CO_2 , H^+ и DPG с гемоглобином. Малыми квадратиками обозначены α -субъединицы, более крупными — β -субъединицы. Линии между субъединицами обозначают солевые мостики, которые разрушаются при оксигенировании Hb и отсутствуют в HbO_2 . Формы, по-видимому слишком нестабильные, чтобы их можно было обнаружить в растворе, изображены пунктирными линиями. [Perutz M. F., Br. Med. Bull., 32, 10 (1976).]

в Hb (рис. 31.8), ответствен за 20% этого эффекта. Остаток Val α 1 вовлечен в сеть электростатических взаимодействий, в которых участвуют Cl^- и гуанидиновая группа Arg α 141. Эта сеть отсутствует в HbO_2 и при образовании HbO_2 Cl^- диссоциирует. рК α -аминогруппы Val α 1 в Hb на 0,5 единицы выше, чем в HbO_2 , что позволяет этим группам в Hb акцептировать больше H^+ при 7,4. О стабилизации структуры Hb хлорид-ионом свидетельствуют данные, показывающие, что в отсутствие Cl^- уменьшается эффект Бора и увеличивается сродство Hb к O_2 . Другие группы, имеющие отношение к эффекту Бора, не идентифицированы.

CO_2 также присоединяется к α -аминогруппам Hb и способствует стабилизации дезоксистерутуры. Когда CO_2 реагирует с аминогруппами Val α 1, то образующаяся отрицательно заряженная карбаминогруппа (разд. 31.3.2.1) вытесняет Cl^- из сети электростатических взаимодействий, в которую вовлечена гуанидиновая группа Arg α 141 (рис. 31.8). Присоединение CO_2 влияет также на связывание DPG, поскольку DPG (так же как и CO_2) взаимодействует с α -аминогруппами β -цепи.

На основе перечисленных выше структурно-функциональных корреляций был предложен представленный в виде схемы на рис. 31.10 аллостерический механизм обратимого связывания O_2 гемоглобином. По идее он подобен механизму, предложенным для аллостерических ферментов (гл. 8). Как указано на рис. 31.10, определенные концентрации различных эффекторов Hb и HbO_2

смещают равновесия между Т- и R-структурами, а не переводят их полностью либо в одну, либо в другую конформацию. Более того, согласно предлагаемому механизму, переход между структурами может происходить на любой стадии связывания O_2 , он зависит от концентрации DPG , H^+ , CO_2 и Cl^- ; при этом нельзя выделить одну предпочтительную последовательность перехода Т-структур в R-структуры.

31.5. Транспорт кислорода

Для анализа процесса транспорта O_2 от легких к тканям следует воспользоваться кривыми, приведенными на рис. 31.6. В легких в соответствии с имеющимся там градиентом O_2 кислород диффундирует последовательно через стенки капилляров и плазму и попадает в эритроциты. p_{O_2} в эритроцитах крови, выходящей из легких, равно приблизительно 100 мм рт. ст., p_{CO_2} в артериальной крови является величиной порядка 40 мм рт. ст. Из данных рис. 31.6 следует, что гемоглобин артериальной крови насыщен кислородом приблизительно на 96%.

p_{O_2} в интерстициальной жидкости, окружающей капилляры различных тканей (кроме легких), точно измерить нельзя, однако в мышцах во время покоя оно, по-видимому, составляет около 35 мм рт. ст.; p_{CO_2} должно составлять приблизительно 50 мм рт. ст. Следовательно, O_2 диффундирует из эритроцитов через плазму в интерстициальную жидкость, а затем в клетки ткани, в то же время CO_2 диффундирует в обратном направлении. Несмотря на быстрое прохождение крови через капилляры, успевает установиться почти полное газовое равновесие, так что возвращающаяся от тканей во время покоя венозная кровь обычно имеет p_{CO_2} , равное 46 мм рт. ст., а p_{O_2} в ней равно приблизительно 40 мм рт. ст. Поскольку коэффициент диффузии CO_2 в 30 раз больше, чем коэффициент диффузии O_2 , нет необходимости в том, чтобы градиент парциального давления для CO_2 был бы столь же высок, как для O_2 . В рассматриваемых условиях венозный гемоглобин насыщен O_2 приблизительно на 64%. Уменьшение степени насыщения на 32% соответствует количеству O_2 , доставленному тканям. Принимая, что 100 мл крови содержат 15 г Нб и что каждый грамм Нб может связать 1,34 мл O_2 , находим, что

$$0,32 \cdot 1,34 \cdot 15 = 6,4 \text{ мл } O_2$$

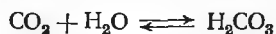
доставляется тканям каждыми 100 мл крови, протекающими через капилляры. Дальнейший анализ кривых рис. 31.6 позволяет прийти к заключению, что при нагрузке, когда p_{O_2} в тканях падает, а p_{CO_2} увеличивается, механизм доставки O_2 становится бо-

лее эффективным. Рассмотренный молекулярный механизм, а также ускорение тока крови через работающую мышцу обеспечивают при нагрузке доставку большего количества O_2 .

31.6. Транспорт CO_2

Содержание CO_2 в артериальной крови составляет около 50 мл/100 мл, или 50 об.%, а содержание CO_2 в венозной крови составляет 55—60 об.%. Таким образом, каждые 100 мл крови транспортируют из тканей в легкие от 5 до 10 мл CO_2 . Однако за счет различий в p_{CO_2} дополнительное количество физически растворенного CO_2 соответствует только 0,4 об.% CO_2 . Даже это увеличение в содержании CO_2 должно было бы заметно понизить pH венозной крови, однако фактически наблюдаемые изменения pH значительно меньше ожидаемых. Каким же образом осуществляется транспорт CO_2 ? Чтобы понять этот процесс, необходимо вначале рассмотреть следующие моменты: 1) формы состояния CO_2 в венозной и артериальной крови; 2) прямую реакцию CO_2 с белками крови; 3) сравнительные кислотные свойства Hb и HbO_2 и 4) электролитный состав эритроцитов и плазмы.

1) CO_2 находится в крови в нескольких состояниях. Большая часть CO_2 в эритроцитах и в плазме находится в виде бикарбоната. CO_2 , который диффундирует из тканей через стенки капилляров, находится в растворе преимущественно в виде молекул CO_2 , поскольку гидратация с образованием H_2CO_3 является медленной реакцией. Углекислый газ, образующийся в результате различных реакций декарбоксилирования, происходящих в процессе метаболизма, в виде молекулярного CO_2 , диффундирует преимущественно именно в этой форме из клеток через интерстициальную жидкость в плазму, и только небольшая часть CO_2 транспортируется в гидратированной форме в виде угольной кислоты. В эритроцитах гидратация CO_2 катализируется *карбоангидразой*.



В эритроцитах человека находятся три изоферментные формы карбоангидразы А, В и С, которые могут быть разделены электрофорезом. В наибольшем количестве присутствует форма В; удельная активность формы С в три раза выше удельной активности формы В. Каждая из форм имеет молекулярную массу около 30 000 и содержит один атом Zn на молекулу. Хотя пептидные цепи генетически гомологичны, последовательность аминокислотных остатков формы В отличается от последовательности формы С. Имеется ряд доказательств, свидетельствующих об участии Zn^{2+} в каталитической реакции. Zn^{2+} может быть удален и заменен

различными ионами двухвалентных металлов, однако только при замене Zn^{2+} на Co^{2+} фермент сохраняет активность. Выраженное сродство к таким анионам, как Cl^- , SCN^- и HCO_3^- , также указывает на участие Zn^{2+} в каталитическом процессе. Сульфонамиды являются мощными неконкурентными ингибиторами всех карбоангидраз; K_i для ацетазоламида равно примерно $1,5 \cdot 10^{-8}$ М; это позволяет использовать данный лекарственный препарат в опытах по выяснению вопроса об участии карбоангидразы в изучаемых физиологических процессах.

2) CO_2 реагирует с недиссоциированными аминогруппами алифатических соединений с образованием карбаминопроизводных:



В плазме количество CO_2 , связанного с белками плазмы в такой форме, составляет 0,5 ммоль CO_2 /л. Незначительное различие (в состоянии покоя) между артериальной и венозной кровью в отношении содержания карбаминовых групп в белках плазмы свидетельствует о том, что белки плазмы не принимают значительного участия в транспорте CO_2 . Однако, как указывалось выше (разд. 31.3.2.1), при реакции CO_2 с α -аминогруппами Hb образуется карбаминогемоглобин, причем Hb связывает CO_2 легче, чем HbO_2 . Вклад карбамино- CO_2 в транспорт CO_2 невелик по сравнению с ролью других форм транспорта; так, артериальная кровь содержит около 1,0 ммоль карбамино- CO_2 в литре, в то время как (в покое) литр венозной крови транспортирует в карбаминовой форме от 1,5 до 2,0 ммоль CO_2 .

3) Как отмечалось выше (разд. 31.3.2.1), Hb является функционально более слабой кислотой, чем HbO_2 . Это показано на рис. 31.11, на котором сравниваются кривые титрования Hb и HbO_2 в области pH 7,4. Эти две кривые при физиологических значениях pH практически параллельны. К раствору 1 ммоль каждого из белков при 7,4 требуется добавить 2,54 ммоль кислоты или щелочи, чтобы изменить pH на единицу. Приведенные графики свидетельствуют о том, что HbO_2 является более сильной кислотой, чем Hb. Если при pH 7,4 происходит дезоксигенирование 1 ммоль HbO_2 (все другие факторы остаются постоянными), то pH должен был бы сдвинуться в точку B на графике титрования Hb, т. е. увеличиться до значения 7,67. Добавление 0,7 ммоль кислоты потребовалось бы для того, чтобы сдвинуть pH в обратном направлении по кривой до точки C, которой соответствует pH 7,4. Наоборот, если бы удалось мгновенно оксигенировать 1 ммоль Hb в точке C, то pH крови снизился бы приблизительно до pH 7,13 и затем потребовалось бы 0,7 ммоль щелочи, чтобы вновь довести pH до 7,4.

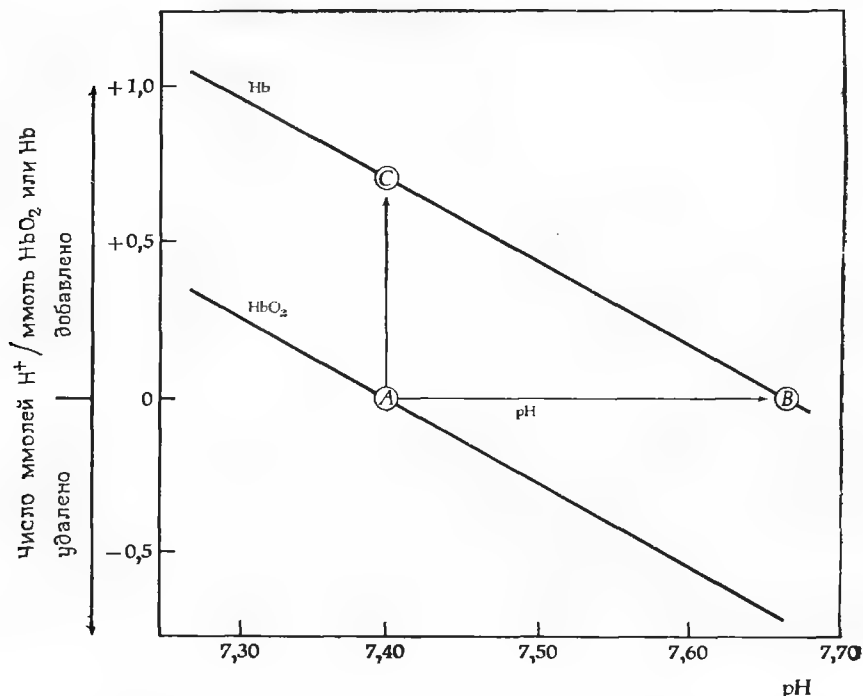


Рис. 31.11. Кривые титрования гемоглобина и оксигемоглобина. AC — pH не изменяется при добавлении H^+ ; AB — pH изменяется при дезоксигенировании. [Davenport H. W., The ABC of Acid-Base Chemistry, 3d ed., University of Chicago Press, Chicago, 1950.]

4) Как эритроциты, так и плазма содержат HCO_3^- и H_2CO_3 . Если бы CO_2 находился в крови только в виде этих двух форм, то из уравнения Хендерсона—Хассельбаха (разд. 4.3.1.1) можно рассчитать отношение [соль]/[кислота]

$$pH = pK + \log \frac{[соль]}{[кислота]}$$

Для нормального pH крови, равного 7,4, учитывая, что pK_a H_2CO_3 равен 6,1, найдем, что $\log ([соль]/[кислота])$ равен 1,3 и отношение $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ равно 20. Следовательно, при физиологических значениях pH CO_2 плазмы и эритроцитов находится преимущественно в виде HCO_3^- .

В типичной пробе артериальной крови содержание HCO_3^- составляет в плазме 25,5 мэкв./л, а в клетках 12,7 мэкв./л. В венозной крови значения этих величин равны 26,4 мэкв./л в плазме и

13,9 мэкв./л в клетках. При объяснении наблюдаемого различия следует учитывать влияние двух факторов.

Первый фактор — это различное содержание белка в эритроцитах и в плазме. Так, концентрация белка составляет в эритроцитах 34%, а в плазме 7,5%. Если, следовательно, выразить HCO_3^- в мэкв. на литр *воды* эритроцитов и плазмы, а не на литр клеток или плазмы, то получим следующие величины: для артериальной крови 27,2 мэкв./л в плазме и 19,6 мэкв./л в клетках; для венозной крови 28,1 мэкв./л в плазме и 21,3 мэкв./л в клетках. Очевидно, что один рассматриваемый фактор не позволяет полностью объяснить различие концентраций HCO_3^- в клетках и в плазме. Необходимо учитывать второй фактор, а именно наличие в клетках гемоглобина, который не способен диффундировать через клеточную мембрану; на его долю приходится большая часть анионов клетки, в то время как в плазме на долю белков приходится небольшая часть анионов. В результате проявляется действие эффекта Гиббса — Доннана (разд. 29.2.2.2). Так как рассматриваемые растворы находятся в осмотическом равновесии, то суммарная концентрация диффундирующих анионов в эритроцитах должна быть меньше, чем общая концентрация анионов в плазме. При равновесии отношения r для концентраций различных анионов в эритроцитах (э) и плазме (п) должны быть постоянными. Таким образом,

$$r = \frac{[\text{HCO}_3^-]_э}{[\text{HCO}_3^-]_п} = \frac{[\text{Cl}^-]_э}{[\text{Cl}^-]_п} = \dots = \frac{[\text{HCO}_3^-]_э}{[\text{Cl}^-]_э} = \frac{[\text{HCO}_3^-]_п}{[\text{Cl}^-]_п}$$

и

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]_э}{[\text{HCO}_3^-]_э + [\text{Cl}^-]_э} = \frac{[\text{HCO}_3^-]_п}{[\text{HCO}_3^-]_п + [\text{Cl}^-]_п}$$

Так как

$$[\text{HCO}_3^-]_п + [\text{Cl}^-]_п > [\text{HCO}_3^-]_э + [\text{Cl}^-]_э$$

очевидно, что $[\text{HCO}_3^-]$ плазмы должна превышать $[\text{HCO}_3^-]$ в клетках, что согласуется с экспериментальными данными.

Из равновесия Гиббса — Доннана можно вывести еще одно заключение. Гидроксильные ионы как ионы, способные к диффузии, должны распределяться между эритроцитами и плазмой также в соответствии с равновесием Гиббса — Доннана, в то же время произведение $[\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+]$ должно быть одинаковым в обоих растворах.

$$[\text{H}^+]_э[\text{OH}^-]_э = [\text{H}^+]_п[\text{OH}^-]_п$$

Поэтому

$$\frac{[\text{OH}^-]_э}{[\text{OH}^-]_п} = \frac{[\text{H}^+]_п}{[\text{H}^+]_э} = r$$

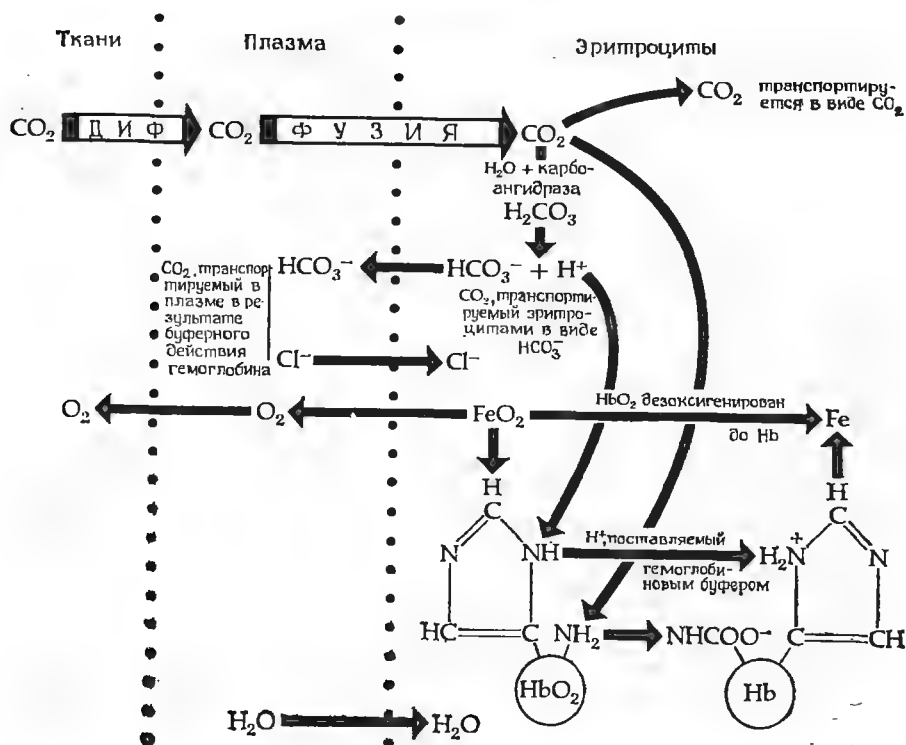


Рис. 31.12. Схематическое изображение процессов, происходящих при переходе CO_2 из тканей в эритроциты. Имидазольная группа гистидина показана как функционально активная часть молекулы гемоглобина. [Davenport H. W., The ABC of Acid-Base Chemistry, p. 36, 6th ed., University of Chicago Press, Chicago, 1974.]

Поскольку r меньше 1, $[\text{H}^+]$ в эритроцитах больше, чем $[\text{H}^+]$ в плазме, следовательно, pH внутри эритроцита ниже, чем в окружающей плазме.

Изокислотный сдвиг форм CO_2 (isohydric shift). Имея в виду рассмотренные выше факторы, можно с помощью рис. 31.12 проанализировать процессы, которые происходят при транспорте CO_2 от тканей до альвеолярного воздуха. Когда артериальная кровь попадает в капилляры тканей, оксигенирование гемоглобина составляет примерно 96%. Вследствие увеличения парциального давления CO_2 и уменьшения парциального давления O_2 HbO_2 диссоциирует; O_2 диффундирует в интерстициальную жидкость, а CO_2 диффундирует в эритроциты. Небольшая часть CO_2 немедленно связывается в форме карбаминогемоглобина. Однако остается еще

Таблица 31.5
Распределение CO_2 в артериальной и венозной крови

	Артериальная кровь, ммоль	Венозная кровь, ммоль	Разность	
			ммоль	мл
Общее количество CO_2 в 1 л крови	21,53	23,21	1,68	37,4
Общее количество CO_2 в плазме (600 мл) из 1 л крови	15,94	16,99	1,05	23,5
в форме растворенного CO_2	0,71	0,80	0,09	2,0
в форме бикарбонатных ионов	15,23	16,19	0,96	21,5
Общее количество CO_2 в 400 мл эритроцитов	5,59	6,22	0,63	14,0
в форме растворенного CO_2	0,34	0,39	0,05	1,1
в форме бикарбонатных ионов	4,28	4,41	0,13	2,9
в форме карбамино- CO_2	0,97	1,42	0,45	10,0

большой избыток CO_2 , который должен быть уловлен другим способом. Под действием карбоангидразы этот CO_2 быстро гидратируется до H_2CO_3 , которая затем диссоциирует. Далее вступают в действие два противоположных процесса: 1) H_2CO_3 способствует снижению pH внутри эритроцита, однако 2) превращение HbO_2 в Hb приводит к кажущемуся изменению pK от 6,2 до 6,6, которое в свою очередь должно приводить к увеличению pH внутри эритроцита. В итоге протоны, образующиеся при диссоциации H_2CO_3 , акцептируются группами Hb , участвующими в эффекте Бора. Суммарным результатом этих двух процессов будет поддержание pH практически постоянным и удерживание внутри эритроцитов ионов K^+ , ранее нейтрализованных HbO_2 , а теперь нейтрализуемых образовавшимися ионами HCO_3^- . В результате большая часть CO_2 , которая диффундировала из тканей в эритроциты, переходит из капилляров в вены в виде HCO_3^- , находящихся в эритроцитах. Этот ряд превращений называют *изокислотным сдвигом* (форм CO_2).

Изокислотный сдвиг сопровождается образованием около 0,6 мэкв. бикарбоната на каждый миллимоль O_2 , диссоциирующего от HbO_2 . Из данных, приведенных в табл. 31.5, следует, что в количественном отношении изокислотный сдвиг, в основе которого лежит различие кислотных свойств HbO_2 и Hb , хорошо соответствует физиологической задаче — удалению CO_2 .

Хлоридный сдвиг. Благодаря изокислотному сдвигу отношение $[\text{HCO}_3^-]_э/[\text{HCO}_3^-]_п$ изменяется за счет повышения $[\text{HCO}_3^-]$ в эритроцитах. Отношение $[\text{HCO}_3^-]_э/[\text{Cl}^-]_э$ более не сохраняется равным отношению $[\text{HCO}_3^-]_п/[\text{Cl}^-]_п$. Тенденция HCO_3^- покидать клетки увеличивается, а вышедшие ионы HCO_3^- замещаются на Cl^- из плазмы до тех пор, пока не будет достигнуто новое равновесие (рис. 31.12). Итоговым результатом этого процесса является то,

что значительная доля общего количества CO_2 , которая в крови капилляров попадает в эритроциты (где гидратируется, а затем диссоциирует), теперь оказывается в виде HCO_3^- в венозной плазме. Заметьте также, что хотя превращение HbO_2 в Hb и последующее буферное действие этого превращения не влияют на осмотическое давление, обусловленное гемоглобином клеток, поскольку количество гемоглобина не меняется, суммарный эффект изокислотного сдвига и хлоридного сдвига приводит к увеличению общего количества анионов и благодаря этому к увеличению эффективного осмотического давления в клетках. Вследствие этого вода перераспределяется между клетками и плазмой, и относительный объем, занимаемый эритроцитами (гематокрит) в венозной крови, заметно становится выше, чем в артериальной крови, увеличиваясь с 45 до 48 или до 49 об.%. В табл. 31.5 приведены данные о распределении CO_2 , переносимого 1 л крови из тканей к легким, у человека, находящегося в состоянии покоя; видно, что около 60% общего количества CO_2 транспортируется в виде HCO_3^- плазмы и около 32% транспортируется в виде карбамино- CO_2 и HCO_3^- эритроцитов. Следовательно, Hb прямо или косвенно обеспечивает возможность транспорта более чем 90% общего количества CO_2 , переносимого кровью.

Когда венозная кровь попадает в капилляры легких, рассмотренная выше последовательность процессов меняется на обратную. Более низкое давление p_{CO_2} в альвеолах создает градиент концентрации CO_2 , благоприятный для перехода CO_2 из эритроцитов через плазму в альвеолярное пространство. Одновременно O_2 переходит из альвеол в эритроциты; в условиях уменьшенного p_{CO_2} и возросшего p_{O_2} Hb оксигенируется, HCO_3^- плазмы поступает в эритроциты и взаимодействует с протонами, освобождающимися при диссоциации вновь образовавшегося HbO_2 . Карбоангидраза катализирует дегидратацию H_2CO_3 ; образующийся из HCO_3^- плазмы CO_2 может теперь диффундировать из эритроцитов через плазму в альвеолярное пространство. Если бы карбоангидраза отсутствовала, то дегидратация H_2CO_3 происходила бы со скоростью в 10 раз меньше той, которая необходима в условиях кратковременного пребывания эритроцитов в капиллярах альвеол. Вследствие уменьшения парциального давления CO_2 и превращения Hb в HbO_2 освобождается также CO_2 , находящийся в виде карбамино- CO_2 . Суммарным результатом рассмотренных выше процессов является транспорт кислорода из легких к тканям в количестве, достаточном для удовлетворения метаболических потребностей, и поступление в легкие CO_2 , образовавшегося в процессах метаболизма, без сдвига кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости и в эритроцитах.

Итак, обратимая реакция $\text{HbO}_2 + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{HHb}^+ + \text{O}_2$ и конформационные изменения, которые претерпевает Hb при присоединении

и освобождении O_2 , имеют фундаментальное значение для физиологии дыхания. Когда венозная кровь попадает в легкие, реакция направлена влево, Hb оксигенируется, поскольку в легких p_{O_2} возрастает, а p_{CO_2} и, следовательно, $[H^+]$ уменьшаются. В капиллярах тканей (кроме легких) увеличение p_{CO_2} и, следовательно, возросшая $[H^+]$ одновременно с понижением p_{O_2} благоприятны для протекания реакции вправо. Поведение Hb является ярким примером адаптации химической структуры для выполнения определенных физиологических функций.

31.6.1. Эмбриональное дыхание

Для эффективного транспорта O_2 парциальное давление, при котором происходит полное насыщение O_2 крови плода, должно находиться в области того парциального давления, которое характерно для p_{O_2} материнской крови в плаценте. Именно такие соотношения имеют место в действительности. Эритроциты плода содержат фетальный Hb, $HbF = \alpha_2^A \gamma_2^F$ (разд. 31.2.4.1). Кривая диссоциации O_2 фетального гемоглобина эритроцитов эмбриона при любом значении парциального давления CO_2 и O_2 расположена выше и левее кривой диссоциации гемоглобина эритроцитов взрослого, представленной на рис. 31.6. Так, при парциальном давлении O_2 30 мм рт. ст., $37^\circ C$ и pH 6,8 материнская кровь насыщена кислородом на 33%, в то время как кровь плода — на 58%. Повышенное сродство крови плода к O_2 не является следствием различий сродства HbA и HbF к O_2 , поскольку кривые диссоциации изолированных $HbFO_2$ и $HbAO_2$ существенно не отличаются. Повышенное сродство крови плода к O_2 является результатом менее эффективного связывания DPG, поскольку на DPG-связывающем участке HbF (рис. 31.9) незаряженный Ser143 заменяет His143. Поэтому HbF и HbA при концентрации DPG, характерной для эритроцитов, обеспечивают транспорт O_2 от матери к плоду.

Присутствие фетального гемоглобина легко выявить, добавляя щелочь к пробе крови; Hb крови взрослого быстро превращается в коричневый гематин, в то время как Hb крови плода остается ярко-красным значительный период времени. Структурные основы этого различия в свойствах не ясны. После рождения ребенка фетальный Hb обычно начинает исчезать из крови и через 4—6 месяцев (рис. 31.4) уже не обнаруживается, за исключением случаев, когда наблюдаются некоторые формы анемий (гл. 32).

31.6.2. Миоглобин

Как указано выше, миоглобин обратимо связывает O_2 в мышцах. Он, однако, не проявляет эффекта Бора; кривая диссоциации O_2 у миоглобина является прямоугольной гиперболой (рис. 31.5).

расположенной значительно выше и левее кривой диссоциации Hb. При p_{O_2} в венозной крови, равном 40 мм рт. ст., при котором Hb насыщен на 66%, миоглобин насыщен на 94%. При давлении O_2 , равном только 10 мм рт. ст., Hb насыщен на 10%, в то время как миоглобин — на 80%. В связи с этим следует отметить, что цитохромоксидаза функционирует с максимальной скоростью в среде с p_{O_2} 4—5 мм рт. ст. Таким образом, относительное сродство трех рассматриваемых белков к O_2 характеризуется рядом цитохромоксидаза > миоглобин > Hb. Следовательно, миоглобин может акцептировать O_2 от HbO₂, сохранять его в мышечной клетке и обеспечивать им цитохромоксидазу, когда поступление O_2 оказывается ограниченным.

В процессе сокращения, когда потребность в O_2 максимальна и внутриклеточное давление p_{O_2} падает, O_2 диссоциирует из комплекса с миоглобином и оказывается доступным для окислительных процессов. У человека большое количество миоглобина имеется только в сердечной мышце. Особенно велико содержание миоглобина в мышцах ныряющих млекопитающих; это, вероятно, облегчает погружение их на длительное время. Мышцы дельфинов и тюленей содержат 3,5 и 7,7% миоглобина соответственно; эти концентрации приближенно коррелируют с продолжительностью пребывания животных под водой. Летательные мышцы птиц также богаты миоглобином. В нервных клетках различных беспозвоночных также имеются миоглобиноподобные пигменты; для этих веществ $p_{1/2}$ для O_2 является величиной порядка 1—2 мм рт. ст.

Во всех мышцах миоглобин используется, по-видимому, для выполнения еще одной задачи. Растворимость и константа диффузии кислорода ограничивают его способность преодолевать расстояние между стенкой мышечного капилляра и отдаленными участками клетки, где он используется. В настоящее время имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что молекулы миоглобина могут функционировать подобно команде, несущей эстафету, облегчая процесс переноса кислорода; они выступают, следовательно, в качестве внутриклеточного транспортного средства (облегченная диффузия).

31.6.3. Карбоксигемоглобин

CO связывается с Hb подобно O_2 . Сродство Hb человек к CO более чем в 200 раз превышает сродство к O_2 , т. е. для образования одинаковых количеств HbCO и HbO₂ необходимо такое парциальное давление CO, которое составляет только около 0,005 парциального давления O_2 . Подобным же образом сродство CO к миоглобину в 37 раз больше, чем сродство O_2 . Клод Бернар в 1858 г. объяснил токсичность CO его способностью соединяться с Hb. Яркий вишнево-красный цвет HbCO достаточно характерен и

четко различим на коже и в тканях жертвы, отравившейся СО, так как СО вытесняет O_2 из HbO_2 . В присутствии СО кривая диссоциации HbO_2 сдвигается влево (рис. 31.7), что свидетельствует о присоединении к Hb менее четырех молекул кислорода (разд. 31.1) за счет частичного замещения его оксидом углерода. Те молекулы Hb, с которыми связан и СО и O_2 , удерживают кислород более прочно, чем гемоглобин, связавший четыре молекулы кислорода, $Hb(O_2)_4$; поэтому отравления СО оказываются более тяжелыми, чем можно было ожидать, исходя из предположения о том, что действие СО ограничивается только блокированием части молекул гемоглобина и не оказывает влияния на функционирование свободных центров Hb.

Отравление цианидом или сульфидом связано с образованием комплексов между этими анионами и трехвалентным железом цитохромоксидазы. Подобные же комплексы образует MetHb (но не Hb). Поскольку в организме содержится значительно больше Hb, чем цитохрома, лечение пациентов, отравившихся цианидом, состоит в ускорении образования MetHb, например, путем введения амилнитрита. Образующийся цианметгемоглобин сам по себе не токсичен и может медленно подвергаться дальнейшим превращениям. Сульфметгемоглобин, образующийся при соединении сульфида с трехвалентным железом MetHb, не подвергается метаболическим превращениям и, однажды образовавшись, сохраняется до тех пор, пока клетка не будет фагоцитирована.

31.7. Молекулярная патология аномальных гемоглобинов

Структурные аномалии могут столь сильно нарушить функцию нормального гемоглобина, что будут наблюдаться клинические признаки болезни. У аномального Hb может оказаться измененным одно из трех свойств нормального гемоглобина, а именно растворимость, сродство к кислороду и устойчивость к денатурации *in vivo*. Благодаря детальному изучению структуры Hb нередко оказывается возможным понять структурные предпосылки, обуславливающие изменения свойств гемоглобинов, и, следовательно, получить на молекулярном уровне картину специфических гематологических заболеваний.

Тяжесть заболевания, связанного с наличием аномального Hb, зависит от того, какая цепь изменена и каково количество аномального Hb в эритроците. Синтез β -цепи, по-видимому, контролируется одним геном, и в гетерозиготном состоянии нормальный аллель для β^A -цепей и аллель для вариантной цепи β^V обычно работают с одинаковой интенсивностью, что дает фенотип, у которого 50% $\alpha_2\beta_2^A$ и 50% $\alpha_2\beta_2^V$. Могут функционировать четыре гена

α -цепи, в результате вариант, содержащий α^V -цепи, $\alpha_2^V\beta_2^A$, может составить от 25 до 50% всего Hb эритроцитов. Представление о том, что в диплоидном состоянии для α -цепей имеются более чем два гена, подтверждается наблюдением, согласно которому некоторые индивидуумы имеют по крайней мере два различных варианта α -цепи; например, Hb_{Rampra} (табл. 31.3) и Hb_{Koya Dora} (табл. 31.4) обнаружены у одного индивидуума. Hb_{J_{Buda}} и Hb_{G_{pest}} (табл. 31.3), составляющие каждый до 25% суммарного Hb (наряду с 50% HbA), были обнаружены у трех членов венгерской семьи.

31.7.1. Гемоглобины с измененной растворимостью

Серповидно-клеточный гемоглобин HbS ($\beta_6\text{Glu}\rightarrow\text{Val}$) является наиболее часто встречающимся аномальным Hb; его растворимость настолько изменена, что приводит к серьезному заболеванию у гомозигот. Другие гемоглобины, такие, как Hb_{J_{Tongariki}}, Hb_{D_{Punjab}}, HbE и HbC (табл. 31.3), имеют мало измененную *in vitro* растворимость, и их наличие проявляется *in vivo* слабой анемией. У индивидуумов, гомозиготных по HbS, наблюдается тяжелое заболевание, носящее название *серповидно-клеточная анемия*, а гетерозиготы по HbS и HbA имеют только некоторые признаки серповидно-клеточной анемии, но обычно без клинических симптомов.

Эритроциты больных серповидно-клеточной анемией меняют свою нормальную форму (двояковогнутый диск) на форму серпа или полумесяца при превращении окси-HbS в дезокси-HbS в условиях низкого pO_2 . Замена одной аминокислоты оказывает выраженное влияние на растворимость дезокси-HbS, хотя *in vitro* растворимость окси-HbS неотличима от растворимости окси-HbA. При той концентрации, которая имеется в эритроците, молекулы дезокси-HbS агрегируют с образованием нитей или трубочек с очень высокой молекулярной массой, определить которую не удастся. Нити могут агрегировать с образованием волокон и пучков волокон, которые искажают форму клетки. У больных развивается тяжелая анемия (гл. 32), так как серповидные клетки обладают повышенной механической ломкостью, подвергаются лизису *in vivo* и имеют более короткую продолжительность жизни. Серповидные клетки мешают току крови по капиллярам и способствуют таким образом большей, чем в норме, дезоксигенации HbO₂. Если количество серповидных клеток велико, ток крови в определенной области может совсем прекратиться; это приводит к мучительным болям (серповидно-клеточный криз) и повреждению ткани, кровоснабжение которой нарушено. Суммируя вышесказанное, можно прийти к заключению, что те условия, которые увеличивают степень дезоксигенирования HbS, способствуют усилению агрегации и серповидности, в то время как условия, уменьшающие дезоксигенацию при физиологической концентрации O₂, такие, как уве-

личение рН или понижение концентрации DPG, должны были бы уменьшить агрегацию и склонность к серповидности.

Индивидуумы, гомозиготные по HbS, HbC, HbD_{Punjab} и HbE, страдают от анемии, однако тяжесть заболевания у них различна. Заболевания, обусловленное образованием HbC и HbS, наиболее тяжелые; индивидуумы, являющиеся гетерозиготными по этим генам, составляют подавляющее большинство среди лиц с аномальными гемоглобинами. У гетерозиготов, эритроциты которых содержат смесь HbA и аномального Hb, наблюдается *микроцитарная анемия*: при этом заболевании задерживается развитие в крови малярийного паразита. Гены всех четырех типов рассматриваемых гемоглобинов распространены преимущественно в тех областях, в которых наблюдалась злокачественная малярия: HbS и HbC в Африке, HbE в Малайзии и на Цейлоне и HbD_{Punjab} в Индии и Пакистане. Важно подчеркнуть, что в этих малярийных областях гетерозиготы обладают избирательным преимуществом по сравнению с нормальными индивидуумами, имеющими HbA, которые очень чувствительны к малярии, и гомозиготами, являющимися носителями аномального Hb, страдающими тяжелой анемией.

Молекулярная основа уменьшенной растворимости дезокси-HbS точно не известна; ясно, однако, что конформация окси-HbS не позволяет осуществляться агрегации за счет молекулярных взаимодействий, в то время как в дезокси-HbS должны быть экспонированы определенные группы, которые могут взаимодействовать друг с другом и таким образом приводить к агрегации.

Некоторые гемоглобины, такие, как HbA и HbF, которые, очевидно, не имеют участков, комплементарных HbS, нарушают образование полимера при смешивании с HbS. У индивидуумов, гомозиготных по HbS, но имеющих более высокое, чем в норме, количество HbF, серповидно-клеточная анемия может протекать в более легких формах. Некоторые другие гемоглобины, такие, как HbC, HbO_{Arab} и HbD_{Punjab}, стимулируют полимеризацию в большей степени, чем HbA, и индивидуумы, гетерозиготные по HbS и либо по HbC, либо по HbO, либо по HbD_{Punjab} страдают относительно мягкой формой серповидно-клеточной анемии.

Вселяет некоторые надежды предложенная специфическая терапия серповидно-клеточной анемии, в основе которой находятся современные представления о молекулярном механизме этой болезни; лечение состоит в пероральном приеме цианата натрия. Цианат реагирует *in vitro* с HbA и HbS, образуя карбамилогемоглобины (разд. 6.1.2.1). Полагают, что цианат специфически реагирует с α -аминогруппами Val¹ и Val¹, поскольку структурно сходный с ним CO₂ обратимо связывается именно с этими α -аминогруппами (разд. 31.4). Карбамилированный HbS имеет повышенное сродство к O₂, пониженное сродство к CO₂, менее выраженный эффект Бора и сниженное сродство к DPG. Благодаря

измененным свойствам степень дезоксигенации карбамилированного HbS *in vivo* снижается (при этом не нарушается доставка тканям O₂), уменьшая, таким образом, полимеризацию и серповидность. Введение *per os* цианата при серповидно-клеточной анемии приводит к внутриклеточному образованию карбамоил-HbS и в конечном счете увеличивает продолжительность жизни эритроцитов и концентрацию в них гемоглобина. Эти изменения сопровождаются уменьшением тяжести и частоты кризов, однако из-за побочных реакций цианат считают слишком токсичным для продолжительного клинического использования. Обработка серповидных клеток глицеральдегидом также уменьшает тенденцию этих клеток к серповидности при дезоксигенировании *in vitro*, но клинические испытания этого препарата еще не были проведены.

31.7.2. Гемоглобины с измененным сродством к кислороду

У некоторых аномальных гемоглобинов сродство к O₂ оказывается измененным; это обусловлено структурными изменениями, приводящими к нарушению либо эффекта Бора, либо связывания DPG, либо сигмоидного характера связывания O₂; может иметь место также сочетание действия двух или более указанных факторов. Наиболее вероятными причинами этих эффектов являются замены тех аминокислотных остатков, которые участвуют в формировании субъединичных контактов ($\alpha_1\beta_1$ или $\alpha_1\beta_2$, рис. 31.1), DPG-связывающего участка (рис. 31.9), гемового кармана или системы солевых мостиков, стабилизирующих Hb (рис. 31.8). В табл. 31.6 приведены свойства некоторых из рассмотренных выше аномальных гемоглобинов.

Известно не менее 20 аномальных гемоглобинов с заменой аминокислотных остатков, участвующих в формировании $\alpha_1\beta_1$ -контактов. Эти контакты претерпевают значительные структурные изменения при оксигенировании Hb; они являются одной из наиболее важных структур, обеспечивающих стабильность Hb или HbO₂. Поскольку сродство к O₂ в значительной степени определяется положением равновесия между T- (дезокси-) и R- (окси-) состояниями (рис. 31.10), то не является неожиданным, что любые структурные изменения, которые дестабилизируют окси- или дезоксисостояние, будут изменять сродство к O₂. Если структурные изменения дестабилизируют дезоксисостояние, то сродство Hb к O₂ будет увеличено, если же они дестабилизируют оксисостояние, то сродство Hb к O₂ будет уменьшено. Известны оба типа аномальных Hb. Например, у Hb_{Yakima} и Hb_{Kempsey} Asp β 99 замнен на His и Asn соответственно, и ни одно из этих замещений не позволяет образоваться нормальным $\alpha_1\beta_2$ -контактам в дезокси-Hb. Как показано на рис. 31.13, предполагают, что при взаимодействии Asp β 299 с Tug α 42 образуется водородная связь, которая стабилизи-

Таблица 31.6

Некоторые аномальные гемоглобины человека с измененным средством к кислороду

Гемоглобин	Оста- ток	Замена	Измененный участок в молекуле	$p(1/2)O_2$ а	Эффект Бора ^б	n в урав- нении Хилла ^в	Концент- рация, г г/100 мл	Взаимо- действие с DPG
HbChesapeake	$\alpha 92$	Arg→Leu (FG4)	$\alpha_1\beta_2$ -контакт	19	H	1,8	16—18	
HbYakima	$\beta 99$	Asp→His (G1)	То же	12	H	1,1	~17	H
HbKempsey	$\beta 99$	Asp→Asn (G1)	»	↑	H	1,1	~20	
HbRadcliffe	$\beta 99$	Asp→Ala (G1)	»	12	H	1,1	~18	H
HbWigham	$\beta 100$	Pro→Leu (G2)	»	19,6	H	↓	16—19	H
HbDenmark Hill	$\alpha 95$	Pro→Ala (G2)	»	↑	—	1,8—2,4	~13	
HbSan Diego	$\beta 109$	Val→Met (G11)	$\alpha_1\beta_1$ -контакт	16,4	H	~2	17	H
HbKansas	$\beta 102$	Asp→Thr (G4)	$\alpha_1\beta_2$ -контакт	~70	H	~1	14	
HbRanier	$\beta 145$	Tyr→Cys (HC2)	Солевые мостики	12,9	H	1,1	16—21	
HbAndrew Minneapolis	$\beta 144$	Lys→Asn (HC1)	То же	14	↑	H	~20	H
HbSyracuse	$\beta 143$	His→Pro (H21)	DPG-связыв. уча- сток	11	↑	~1	~20	↑
HbRahere	$\beta 82$	Lys→Thr (EF6)	То же	18	H	H	19	↑
HbProvidence	$\beta 82$	Lys→Asp или Asn (EF6)	»	↑	↑	2,5—2,7	—	↑
HbNeathrow	$\beta 103$	Phe→Leu (G5)	Гемовый карман	↑	H	~1	16—21	

а pO_2 — давление требуемое для насыщения цельной крови, содержащей аномальный Hb. Для нормальной крови эта величина равна 27 ± 2 мм рт. ст. при pH 7,4 и 37 °C. ↑ увеличено; ↓ уменьшено.

^б H — норма.

^в Нормальная величина для цельной крови равна $2,7 \pm 0,2$.

^г Нормальные величины для взрослых: 14 ± 2 (для женщин) и 16 ± 2 (для мужчин).

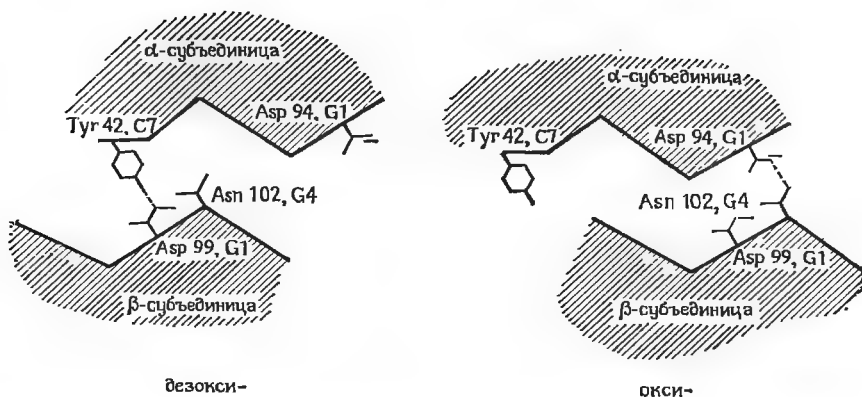


Рис. 31.13. Схематическое изображение $\alpha_1\beta_2$ -контактов, образуемых Tyr 42 и Asp 94 α_1 -цепей с Asp 99 и Asp 102 β_2 -цепей в дезокси- (слева) и окси- (справа) гемоглобинах. У каждой из форм Hb показана только одна водородная связь; большинство других взаимодействий гидрофобны. [Morimoto H., Lehmann H., Perutz M. R., Nature, 232, 412 (1971).]

рует дезоксиконформацию, но не оксиконформацию. В оксиформе Hb_{Yakima} и Hb_{Kempsey} имеют нормальные $\alpha_1\beta_2$ контакты и весьма стабильны; эти гемоглобины имеют увеличенное сродство к O₂ с коэффициентом Хилла, близким к 1, однако эффект Бора и эффективность связывания DPG не изменяются. У индивидуумов, являющихся носителями Hb_{Yakima} или Hb_{Kempsey}, возрастание сродства Hb к O₂ компенсируется образованием большего числа эритроцитов; это состояние называют *полицитемией*.

В Hb_{Kansas} Asp β 102 заменен треонином; эта замена дестабилизирует оксиформу, поскольку в $\alpha_1\beta_2$ -контакте этой формы треонин не может заменить аспарагин (рис. 31.13). Для данного гемоглобина предпочтительным является, следовательно, дезоксисостояние, и он имеет очень низкое сродство к O₂, но нормальный эффект Бора. У пациентов, имеющих гемоглобин Hb_{Kansas} клинически наблюдается цианоз, артериальный гемоглобин насыщен кислородом только приблизительно на 75%.

В Hb_{Ranier} цистеином заменен тирозин β 145 (последний является одним из остатков, погруженных в β -цепи Hb), способствующий стабилизации солевых мостиков в дезокси-Hb (рис. 31.8). Hb_{Ranier} имеет, следовательно, повышенное сродство к O₂, поскольку оксисостояние оказывается относительно стабилизированным. Замещения других остатков поблизости от Tyr β 145, как у Hb_{Andrew Minneapolis}, также стабилизируют оксисостояние. Полицитемия компенсирует увеличение сродства к O₂ у пациентов с

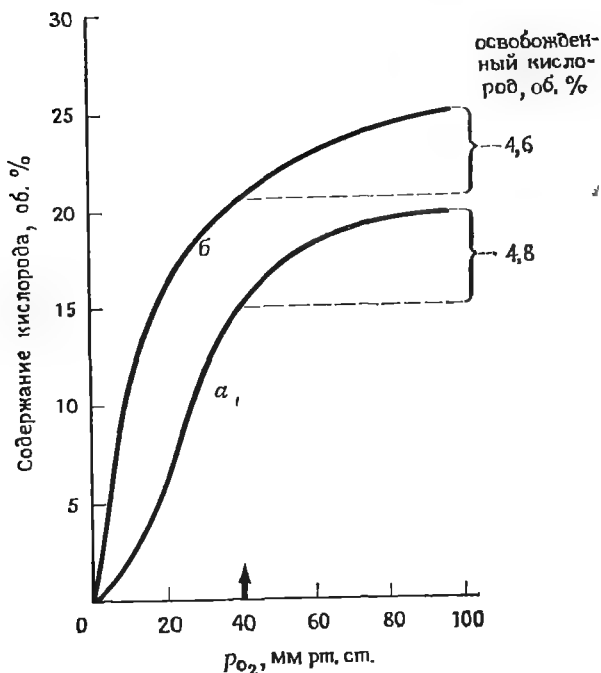


Рис. 31.14. Кривые диссоциации кислорода: *a* — для нормальной крови; *b* — для крови пациента с Hb_{Ranier} , которые иллюстрируют компенсацию при полицитемии увеличенного сродства Hb_{Ranier} к O_2 . HbA (15 г/100 мл) имеет $p_{(1/2)O_2}=27$ мм рт. ст. и $n=2,8$; Hb_{Ranier} (19,5 г/100 мл) имеет $p_{(1/2)O_2}=12,9$ мм рт. ст. и $n=1,1$; оба Hb при pH 7,4 и 37 °C. Справа показано количество кислорода (об. %), которое поступает в ткани. Видно, что при снижении pO_2 от 100 до 40 мм рт. ст. функционирование Hb_{Ranier} (гиперболическая кривая) в условиях компенсаторной полицитемии позволяет отдать тканям почти столько же кислорода, сколько в норме его отдает HbA . [Bellingham A. J., Br. Med. Bull., 32, 234 (1976).]

Hb_{Ranier} ; как показано на рис. 31.14, такая компенсация оказывается достаточно эффективной.

Пять аномальных гемоглобинов приводят к *метгемоглобинемии* — состоянию, характеризующемуся высокими концентрациями MetHb. У каждого из них в области гемового кармана имеется замена аминокислоты, создающая предпосылки для окисления Fe^{2+} в Fe^{3+} . В качестве примеров аномальных метгемоглобинов в табл. 31.3 приведены HbM_{Boston} , HbM_{Iwate} и $HbM_{Hyde Park}$. В α -цепях HbM_{Boston} и HbM_{Iwate} тирозин заменяет дистальный или проксимальный гистидины соответственно. Оба гемоглобина имеют пониженное сродство к O_2 ; важнее, однако, то обстоятельство, что фракция гемоглобина, находящаяся в виде MetHb, не может свя-

зывать и переносить O_2 ; следовательно, способность эритроцитов, содержащих HbM, транспортировать O_2 понижена. В Hb_{Hyde Park} проксимальный гистидин также заменен тирозином, что позволяет образоваться MetHb; у этого Hb, однако, не изменено сродство к O_2 . Гомозиготы по HbM неизвестны, по-видимому, в связи с летальностью этого дефекта.

31.7.3. Нестабильные гемоглобины

Несколько аномальных гемоглобинов являются менее стабильными, чем HbA, и *in vivo* претерпевают спонтанное окисление с образованием осадков, носящих названия *тельца включения* или *тельца Гейнца*. Одним из представителей таких Hb является Hb_{Hammersmith}, у которого Phe β 42 заменен серином (рис. 31.3). В HbA фенильное кольцо Phe β 42 находится в гемовом кармане и образует гидрофобные контакты с плоской структурой гема. Фенильное кольцо помогает удерживать гем в надлежащем положении как в дезокси-, так и в оксигемоглобине, но оно особенно важно для структуры окси-Hb, так как стабилизирует гем в несколько более наклонном положении, чем в дезокси-Hb. Замещение фенильного кольца Phe β 42 оксиметильной группой серина приводит к дестабилизации оксиформы Hb_{Hammersmith}, в результате сродство этого Hb к O_2 оказывается сниженным. Более того, при отсутствии фенильного кольца открывается карман для воды, это приводит к возможности не только окисления с образованием MetHb, но и спонтанного выхода гема из кармана. Hb_{Hammersmith}, утративший гемовые группы, преципитирует и связывается с мембраной эритроцитов, образуя тельца включения, которые видны при окрашивании клеток соответствующими красителями. Эритроциты с тельцами включения живут значительно меньше; пациенты страдают тяжелой гемолитической анемией (гл. 32); в результате экскреции почками дипирролов, образующихся из гема, появляется выраженная пигментурия; при значительном гемолизе моча может быть черной. В Hb_{Bucuresti} Phe β 42 заменен лейцином. У пациентов с таким гемоглобином гемолитическая анемия выражена менее сильно, чем у носителей Hb_{Hammersmith}; вероятно, это обусловлено тем, что гидрофобная R-группа лейцина может сохранить способность стабилизировать гем почти так же хорошо, как Phe β 42, и значительно лучше, чем серин. Действительно, наличие Hb_{Mequon}, у которого тирозин заменяет Phe β 42, не сопровождается клиническими симптомами.

Другим нестабильным гемоглобином, наличие которого сопровождается анемией с образованием телец включения, является Hb_{Köln} (Val β 98 $\rightarrow$ Met; FG5). В нормальном гемоглобине Val β 98 выстилает гемовый карман (рис. 31.3) и вместе с другими R-группами поддерживает гем в надлежащем положении в гидрофобном

кармане. Указанная замена дестабилизирует дезоксиформу, поэтому $\text{Hb}_{\text{Köln}}$ имеет повышенное родство к O_2 . Более того, в дезоксиформе $\text{Hb}_{\text{Köln}}$ боковая группа метноина смещает гем из его нормального положения, при этом оказывается экспонированной SH-группа Cys93, которая легко образует смешанные дисульфиды с глутатионом (гл. 32). Далее, гем относительно легко выходит из гемового кармана, и Hb, лишенный гема, образует тельца включения. Имеются данные, что дисульфиды $\text{Hb}_{\text{Köln}}$ и глутатиона присоединяются к внутренней мембране эритроцитов в результате дисульфидного обмена (гл. 6) с белками мембраны, увеличивая таким образом тенденцию эритроцитов к лизису.

31.7.4. Сравнительная биохимия дыхательных белков

Очевидная потребность в переносчике O_2 в организме всех животных обеспечивается различными путями. У наиболее примитивных животных, имеющих сравнительно небольшие размеры и низкую скорость метаболизма, переносчик включен в клетки, суспендированные в целомической жидкости. С развитием циркуляции появились переносчики O_2 , растворенные в циркулирующей плазме, а еще позже появились специальные циркулирующие клетки — эритроциты, в которых находятся концентрированные растворы переносчиков. Появление последних является важнейшим этапом, так как при этом обеспечивается наличие в системе циркуляции больших количеств переносчика, не сопровождающееся чрезмерным увеличением вязкости и коллоидного осмотического давления циркулирующей среды. В мире животных распространено несколько существенно различающихся по свойствам переносчиков кислорода. Почти у всех позвоночных переносчиком O_2 является внутриклеточный Hb с молекулярной массой 66 000 и ферропротопорфином III в качестве простетической группы.

У беспозвоночных известно большое число различных переносчиков. Переносчики O_2 , растворенные в циркулирующей плазме, всегда имеют высокую молекулярную массу (от 400 000 до 6 700 000). К их числу относятся крупные гемоглобины, часто называемые *эритрокруоринами*, которые находятся в крови многих многощетинковых и малощетинковых кольчатых червей и различных моллюсков. Структуры некоторых из этих гигантских молекул детально изучены. Например, эритрокруорин из лимнодрила (*Limnodrilus*) (M 3 000 000) состоит из 108 субъединиц (M 28 000), каждая из которых имеет один гем. Молекула представляет собой правильный цилиндр с размерами 220 на 160 Å; этот цилиндр в свою очередь состоит из шести цилиндров меньшего размера, ориентированных вокруг оси большого цилиндра. В полностью упакованной молекуле можно выделить три слоя, каждый из которых содержит по 36 белковых субъединиц. Поскольку обнаружены четыре разные N-концевые аминокислоты, полагают, что субъединицы представлены четырьмя различными полипептидными цепями. В крови некоторых кольчатых червей, например *Spirographis*, имеются зеленые пигменты, *хлорокруорины* (M 3 400 000), порфирин которых отличается от протопорфирина тем, что 2-винильная группа заменена на формильную группу. Когда рассматриваемые переносчики находятся в целомической жидкости, а не в организованной системе циркуляции, они выполняют функцию запасаания, а не переноса O_2 . Это следует из характерных для них низких величин для $p_{1/2}$; например, для Hb *Ascaris* $p_{1/2}$ является величиной порядка 0,002 мм рт. ст. В некоторых случаях, например у многощетинкового червя *Eurydolia*, несмотря на полимерную природу переносчика, коэффициент Хилла n равен 1; напротив, у полигемоглобина близкородственного червя *Arenicola* (пескожил) $n=6$, это наивысший из известных коэффициентов. Подобно Hb, все эритрокруорины и хлорокруорины связывают одну молекулу O_2 на гем.

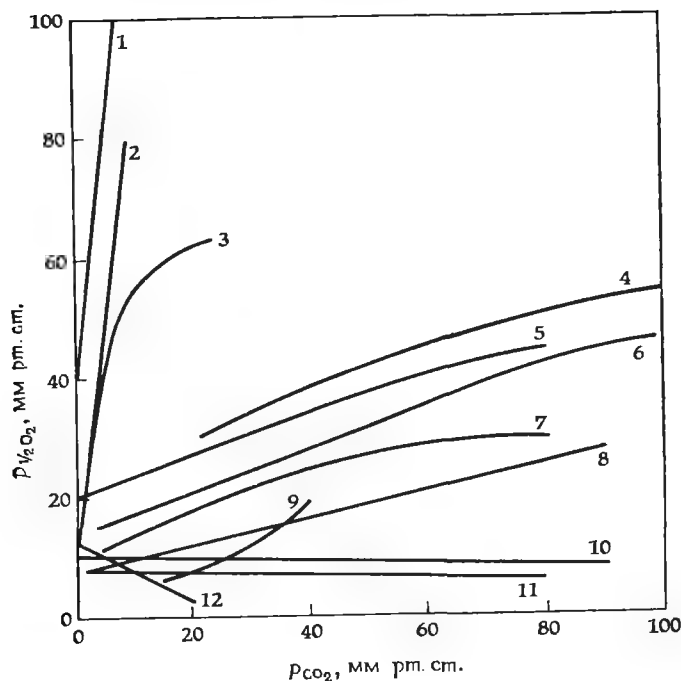


Рис. 31.15. Величина эффекта Бора в крови различных видов; зависимость между P_{CO_2} и $P_{1/2} O_2$ (т. е. парциальным давлением O_2 , необходимым для поддержания 50%-ного насыщения) кислородпереносящего белка. Крутой положительный наклон указывает на значительный эффект Бора, горизонтальное положение линии указывает на отсутствие эффекта Бора, а отрицательный наклон указывает на отрицательный эффект Бора. 1 — кальмар; 2 — морской петух; 3 — скумбрия; 4 — морской лев; 5 — гусь; 6 — собака; 7 — человек; 8 — черепаха; 9 — карп; 10 — *Urechis* (эхиуровый червь); 11 — морские черви; 12 — брюхоногий моллюск *Busycon*, морской. [Florkin M., Biochemical Evolution, Academic Press, Inc., New York, 1949.]

В плазме крови многих моллюсков и членистоногих находятся *гемоцианины* — синие медьсодержащие пигменты, не имеющие гема; они имеют молекулярные массы в пределах от $0,5 \cdot 10^6$ до 10^7 и являются полимерами, состоящими из значительно меньших мономерных единиц. Гемоцианин кальмара является декамером ($M \ 3,75 \cdot 10^6$); при разбавлении или при высокой концентрации соли он диссоциирует сначала на 5 димеров и затем на 10 мономеров. Каждый мономер содержит два атома Cu^{+} ; как мономер, так и полимер связывают одну молекулу O_2 на два атома Cu^{+} . Имеются предварительные данные, согласно которым при связывании и освобождении O_2 имеет место окисление и восстановление меди. У гемоцианинов некоторых видов резко выражен эффект Бора, а значение n больше 2.

Внутриклеточные белки, переносящие кислород, имеют относительно небольшую молекулярную массу, в пределах от 17 500 до 120 000; наиболее распространенным является Нб. *Гемэритрин* находится в крови всех морских червей (*Sipun-*

Таблица 31.7
Характеристика дыхательных пигментов

Пигмент	Источник	Локализация	Число атомов металла	М	Эффект Бора	Форма кривой диссоциации
Миоглобин	Мышцы тающих	Внутриклеточная	1 Fe	17 000	Нет	Гиперболическая
Гемоглобин	Личинка <i>Gastrop-hilus</i>	Клетки трахей	2 Fe	34 000	Положит.	»
	Головастик	Внутриклеточная	4 Fe	65 000	Нет	Сигмовидная
	Лягушка	»	4 Fe	65 000	Положит.	»
	Человек	»	4 Fe	65 000	»	»
Эритрохроурин	Моллюски	Плазма	96 Fe ^a	1 500 000	Нет	»
	Черви кольчатые	»	96 Fe	3 000 000	»	»
Хлорохроурин	Многощетинковые кольчатцы (<i>Polychaete</i>)	»	96 Fe	3 000 000	»	»
Гемэритрин	Морские черви (<i>Sipunculus</i>)	Внутриклеточная	16 Fe	105 000	»	Гиперболическая
	Брахиподы беззачковые (<i>Lingula</i>)	»	—	—	Положит.	Сигмовидная
Гемоцианин	Кальмар	Плазма	20 Cu ^a	3 750 000	»	»
	Улитка	»	200 Cu ^a	6 760 000	Нет	»

^a Приблизительное число.

culus), небольшого числа многощетинковых червей (*Polychaete*) и у одной формы брахиопод (*Lingula*). Наиболее детально изученный гемэритрин из морских червей имеет молекулярную массу 105 000 и содержит 16 атомов Fe^{2+} . Он может быть дезагрегирован сукцинилизированием или обработкой N-этилмалеимидом; при этом образуется восемь, по-видимому, идентичных субъединиц, каждая из которых содержит два атома железа. Высказано предположение, что часть их связана с сульфидрильными группами; после обработки гидросульфитом натрия в спектре ЭПР обнаруживается сигнал $g=1,94$, характерный для многих белков, содержащих железо и являющихся переносчиками электронов (разд. 13.6). Гемэритрин связывает одну молекулу O_2 на пару атомов железа; возможно, что атомы железа функционируют при связывании O_2 кооперативно подобно тому, как это происходит в механизме, предложенном для гемоцианина.

Небольшое число позвоночных, рыбы семейства *Chaenichthyidae* (белокровные рыбы), не имеют дыхательного пигмента. Эти пойкилотермные животные живут в Антарктических водах при температурах от -2 до 2°C , и их замедленный метаболизм обеспечивается тем количеством O_2 , которое переносится при этой низкой температуре в растворенном состоянии.

Специфическая приспособленность различных переносчиков O_2 к выполнению функции в тех организмах, в которых они находятся, лучше всего иллюстрируется двумя их характеристиками: 1) степенью выраженности у них эффекта Бора и 2) степенью их насыщения O_2 в артериальной крови. Кривые диссоциации кислорода разных переносчиков O_2 значительно различаются по степени влияния изменения $p\text{CO}_2$. Это видно на рис. 31.15. У животных, подобных морским костистым рыбам (*Teleosts*), ведущим активную жизнь в океанских водах, хорошо насыщенным кислородом, но почти не содержащих CO_2 , эффект Бора выражен особенно сильно. Он менее выражен у животных, которые живут в пресной воде или на воздухе, а у тех видов, которые живут в среде, бедной O_2 и богатой CO_2 , эффект Бора может вообще либо отсутствовать, либо даже действовать в противоположном направлении. Каждый дыхательный пигмент безусловно должен насыщаться кислородом в условиях, характерных для артериальной крови животного, у которого он функционирует. Действительно, $p\text{O}_2$ в крови разных животных находится в широких пределах — от 30 до 115 мм рт. ст.; не известно, однако, случая, когда кислородпереносящий белок в артериальной крови не был бы насыщен кислородом по крайней мере на 90%. В табл. 31.7 приведены характеристики некоторых упомянутых выше дыхательных пигментов.

Поразительно, что Hb, подобный гемоглобину эритроцитов млекопитающих, был обнаружен в клетках растительного происхождения, а именно у нескольких штаммов грибов и некоторых простейших (*Protozoa*). Особый интерес представляет Hb, находящийся в клубеньках, образуемых азотфиксирующими бактериями (*Rhizobium*) на корнях бобовых (*Leguminosae*). Этот пигмент является продуктом симбиоза, поскольку его не образуют ни чистая культура *Rhizobium*, ни корни растения в отсутствие клубеньков. Возможная роль этого пигмента обсуждается в разд. 13.5.3.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Antonini E., Brunori M., Hemoglobin and Myoglobin and Their Reactions with Ligands, in *Frontiers of Biology*, vol. 21, Elsevier-North Holland, Inc., New York, 1971.
- Davenport H. W., The ABC of Acid-Base Chemistry: The Elements of Physiological Blood-Gas Chemistry for Medical Students and Physicians, 6th ed., The University of Chicago Press, Chicago, 1974.
- Lehmann H., Huntsman R. G., Man's Haemoglobins, Elsevier-North Holland, Inc., New York, 1974.

- Prosser C. L., Brown F. A., Jr.*, Comparative Animal Physiology 2d ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1961.
- Smith K. M.*, ed., Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier Scientific Publishing Co., New York, 1975.
- Surgenor D. M.*, ed., The Red Blood Cell, 2d ed., 2 vols., Academic Press, Inc., New York, 1974, 1975.

Обзорные статьи

- Benesch R. E., Benesch R.*, The Mechanism of Interaction of Red Cell Organic Phosphates with Hemoglobin, *Adv. Protein Chem.*, **28**, 211—217, 1974.
- Br. Med. Bull.*, vol. 32, no. 3, 1976; entire issue devoted to short reviews on Hemoglobin: Structure, Function and Synthesis.
- Edelstein S. J.*, Cooperative Interactions of Hemoglobins, *Annu. Rev. Biochem.*, **44**, 209—232, 1975.
- Kilmartin J. V., Rossi-Barnardi L.*, Interaction of Hemoglobin with Hydrogen Ions, Carbon Dioxide and Organic Phosphates, *Physiol. Rev.*, **53**, 836—890, 1973.
- Klotz J. M.*, Hemerythrin, pp. 55—103, in S. N. Timasheff and G. D. Fasman, eds., Subunits in Biological Systems, vol. 5, pt. A, Marcel Dekker, Inc., New York, 1971.
- Perutz M. F.*, Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin, *Nature*, **228**, 726—739, 1970.
- Van Holde K. E., Van Bruggen E. F. J.*, The Hemocyanins, pp. 1—53, in S. N. Timasheff and G. D. Fasman, eds., Subunits in Biological Systems, vol. 5, pt. A, Marcel Dekker, Inc., New York, 1971.
- Wang J. H.*, Hemoglobin and Myoglobin, pp. 470—516 in O. Hayaishi, ed., The Oxygenases, Academic Press, Inc., New York, 1962.
- Weatherall D. J., Clegg J. B.*, Molecular Genetics of Human Hemoglobin, *Annu. Rev. Genet.*, **10**, 157—178, 1976.
- Wolvekamp H. P.*, The Evolution of Oxygen Transport, pp. 1—63 in R. G. MacFarland and A. H. T. Robb-Smith, eds., Functions of the Blood, Academic Press, Inc., New York, 1961.
- Wyman J.*, Linked Functions and Reciprocal Effects in Hemoglobin: A Second Look, *Adv. Protein Chem.*, **19**, 223—286, 1964.

Глава 32

МЕТАБОЛИЗМ ЭРИТРОЦИТОВ И ЖЕЛЕЗА

Состав и метаболизм лейкоцитов

Эритроциты выполняют свою главную функцию — транспорт кислорода и CO_2 (гл. 31) — благодаря тому, что содержат 34% раствор Hb. Зрелый эритроцит млекопитающих не содержит ядра и обладает сравнительно низким дыхательным метаболизмом; он является одной из немногих важнейших клеток тела, продолжительность жизни которых известна.

32.1. Жизнь красной кровяной клетки (жизненный цикл эритроцита)

32.1.1. Эритропоэз

Эритропоэз является совокупностью процессов клеточной дифференцировки, пролиферации и созревания, в результате которых образуются функционально зрелые, участвующие в циркуляции эритроциты. Во взрослом организме эритроциты образуются в костном мозге из мультипотентных стволовых клеток, часть которых, пройдя стадию дифференцировки и клеточного деления, как показано на рис. 32.1, образует несколько морфологически различных типов клеток, еще не завершивших стадии созревания. Эти клетки поступают в кровь; их называют *ретикулоцитами*, поскольку они содержат заметные остатки белоксинтезирующей системы, которая исчезает в полностью зрелых клетках.

Скорость эритропоэза регулируется гормоном *эритропоэтином*, который стимулирует некоторые этапы клеточной пролиферации предшественников эритроцитов, образовавшихся из стволовых клеток. Предполагается, что эритропоэтин синтезируется в почках, хотя абсолютная зависимость эритропоэза от наличия интактных почек не установлена. Есть основание предполагать, что эритропо-

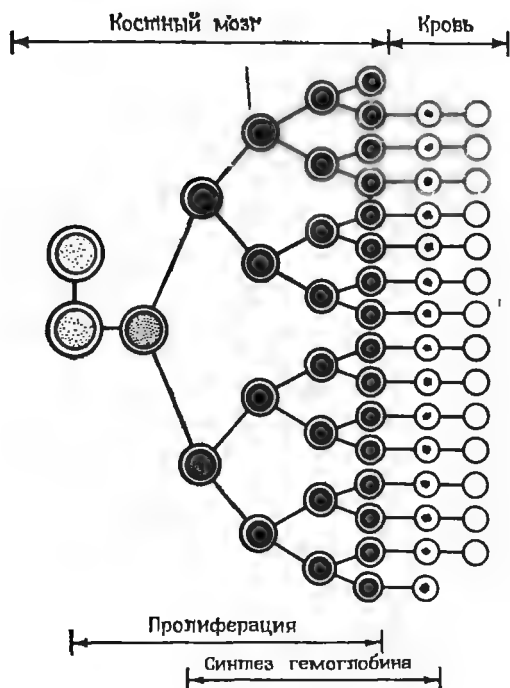


Рис. 32.1. Схематическое изображение развития эритроцита. Кроветворные стволовые клетки (слева) костного мозга дают начало предшественникам эритроцита, называемым проэритробласти. Эти клетки делятся и дифференцируются, образуя морфологически идентифицируемые эритробласти, базофильные, полихроматические и ортохроматические эритробласти (нормобласты). Нормальное содержание гемоглобина достигается в основном при формировании ортохроматического эритроблеста. В процессе эритропоэза размер клеток уменьшается, а их ядра становятся более плотными, и в конце процесса, когда клетка поступает в кровяной ток, разрушенное ядро выталкивается. [Berlin N. I., Berk P. D., p. 959 in D. M. Surgeon, ed., *The Red Blood Cell*, vol. 2, Academic Press, Inc., New York, 1975.]

этин образуется из находящегося в крови предшественника, который не обладает гормональной активностью, и что эритропоэтин образуется в ответ на гипоксию под действием содержащегося в почках фактора, называемого *эритрогенином*. Более того, полагают, что действие эритрогенина ингибируется эритропоэтином; таким образом обеспечивается регуляция эритропоэза по типу обратной связи.

Эритропоэтин — гликопротеид (M 46 000), содержащий около 30% углеводов. Он, по-видимому, стимулирует клеточную диффе-

ренцировку на ранних этапах эритропоэза и ускоряет созревание и пролиферацию полностью определившихся и завершающих дифференцировку клеток (рис. 32.1).

32.1.2. Продолжительность жизни эритроцитов

Зрелые эритроциты постоянно разрушаются и заменяются новыми клетками. Суточный распад, рассчитанный по количеству экскретируемого желчного пигмента, соответствует приблизительно 20 мл эритроцитов, т. е. 0,85% всей массы красных кровяных клеток. Во взрослом организме ежедневно образуется около $6 \cdot 10^9$ эритроцитов.

Продолжительность жизни красных кровяных клеток определяли различными методами. На рис. 32.2 представлены результаты, полученные при исследовании включения ^{15}N в глобин и гем после введения меченного ^{15}N глицина. Концентрация изотопа как в геме,

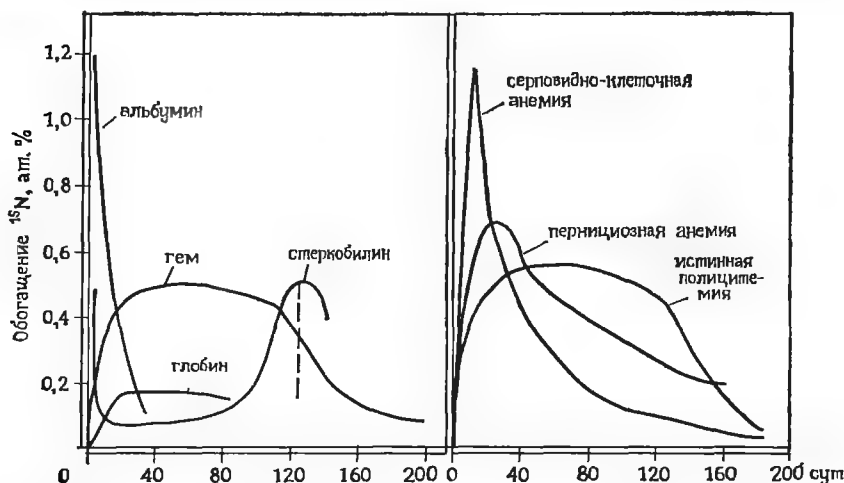


Рис. 32.2. Продолжительность жизни эритроцита человека. Меченный ^{15}N глицин давали в течение двух дней кратными дозами, пробы крови и фекалий собирали через определенные интервалы времени, гем и глобин эритроцитов и стеркобилин проб фекалий анализировали на содержание в них ^{15}N . Слева данные для здорового мужчины. Видно, что продолжительность жизни эритроцитов составляет около 126 сут; наблюдается совпадение времени образования меченых желчных пигментов, гибели эритроцитов и начального периода выведения меченого стеркобилина. Снижение метки в сывороточном альбумине характерно для случайного разрушения молекул. Справа содержание ^{15}N в геме больных серповидно-клеточной анемией, пернициозной анемией и истинной полицитемией. [Shemin D., Rittenberg D., J. Biol. Chem., 166, 627 (1946); London I. M. West R., Shemin D., Rittenberg D., J. Biol. Chem., 179, 463 (1949); 184, 351 (1950).]

так и в глобине быстро достигала максимума, что указывает на формирование в период введения изотопа красных кровяных клеток, содержащих сравнительно высокую концентрацию ^{15}N . Какое-то время концентрация ^{15}N оставалась сравнительно постоянной; в этот период немеченые клетки, образовавшиеся еще в отсутствие меченого предшественника, заменяли немеченые клетки, которые находились в кровотоке до введения изотопа. Затем концентрация изотопа в гемсе и глобине падала довольно быстро, так как клетки с высоким содержанием ^{15}N заменялись немечеными клетками. Наблюдаемая картина свидетельствует о фиксированной продолжительности жизни отдельных красных кровяных клеток; согласно данным типа приведенных на рис. 32.2, она составляет 126 ± 7 дней у человека, 107 дней у собаки и 68 дней у кошки и кролика. Ряд других методов измерения продолжительности жизни эритроцитов человека дают сходные значения порядка 110—120 дней.

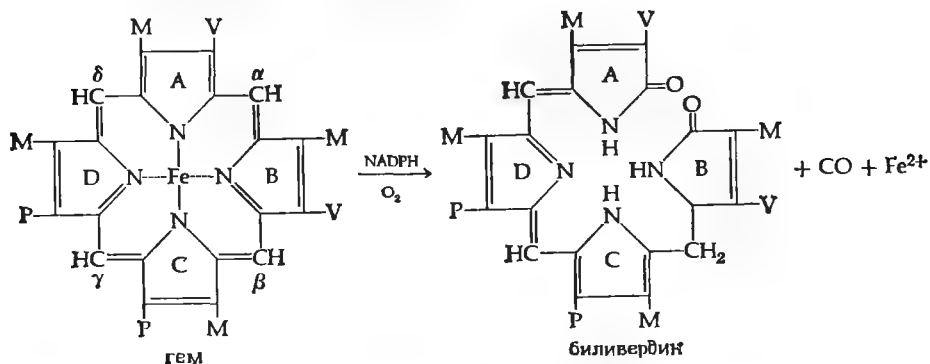
В тот период, когда меченые эритроциты исчезают из системы кровообращения, ^{15}N появляется в *желчных пигментах*; таким образом, источник образования последних очевиден. Динамика экскреции желчных пигментов свидетельствует о том, что деградация гема, не включенного в эритроциты, происходит быстро, а также о том, что часть клеток, развивающихся в костном мозге, разрушается преждевременно.

На рис. 32.2 показаны также изменения концентрации ^{15}N в сывороточном альбумине в зависимости от времени. Крутой максимум и равномерное снижение концентрации изотопа указывает на случайный характер замены циркулирующего альбумина вловь синтезированными молекулами альбумина с более низкой концентрацией изотопа. Следовательно, обновление сывороточного альбумина является процессом, независимым от «возраста» индивидуальных молекул альбумина.

32.1.2.1. Судьба эритроцитов; образование желчных пигментов

Факторы, приводящие к гибели циркулирующих эритроцитов, не ясны. Однако в период между 110 и 120 днями после выхода из костного мозга эритроциты фагоцитируются макрофагами главным образом в селезенке, печени и костном мозге. В дальнейшем происходит деградация гема гемоглобина с образованием CO , Fe и *биливердина*; она осуществляется *микросомальной гем-оксигеназой* — оксидазой со смешанной функцией, нуждающейся в кислороде, цитохром-с-редуктазе и NADPH . Оксигеназа специфически расщепляет α -метеновый мостик гема, однако точный механизм ее действия неизвестен. Метеновый атом углерода окисляется до CO , и два атома кислорода включаются в тетрапиррол — били-

вердин; суммарная реакция следующая:



Наилучшим субстратом оксигеназы является метгем (протогемин IX), связанный с альбумином (метгемальбумин), однако метгемоглобин, гемоглобин-гаптоглобиновый и гемоглобин-гемопексиновый комплексы также могут служить субстратами. Оксигемоглобин, карбоксигемоглобин и миоглобин не атакуются ферментом. Собственно субстратом является хелатный комплекс с металлом; свободные порфирины не атакуются. Источником основной части биливердина, образующегося в ретикулоэндотелиальной системе, является гем гемоглобина, однако другие гемопротеиды, такие, как цитохром P_{450} , триптофанпирролаза, цитохром b_5 и каталаза, период полупревращения которых составляет от 2 до 50 ч, также атакуются гем—оксигеназой, т. е. их гем вносит свой вклад в образование пула биливердина. Такие металлы, как кобальт, не только индуцируют гем—оксигеназную активность, но и повышают скорость деградации цитохрома P_{450} , содержание которого в цитоплазме выше, чем других гемопротеидов.

Железо, освобождающееся при образовании биливердина, транспортируется с помощью трансферрина плазмы (разд. 29.2.4) либо в запасающие депо, либо в костный мозг, где оно может быть использовано при синтезе гемоглобина или других гемопротеидов.

Глобин подвергается гидролизу и пополняет пул аминокислот организма.

Биливердин восстанавливается затем до *билирубина*, как показано на рис. 32.3 и 32.4, *биливердинредуктазой* — растворимым цитоплазматическим ферментом ретикулоэндотелиальной системы, требующим исключительно NADPH.

Билирубин транспортируется из внепеченочных ретикулоэндотелиальных клеток в печень в составе комплекса с альбумином. В печени происходит отделение белка, и билирубин конъюгируется с сахарами. Начальная реакция, катализируемая *билирубин* —

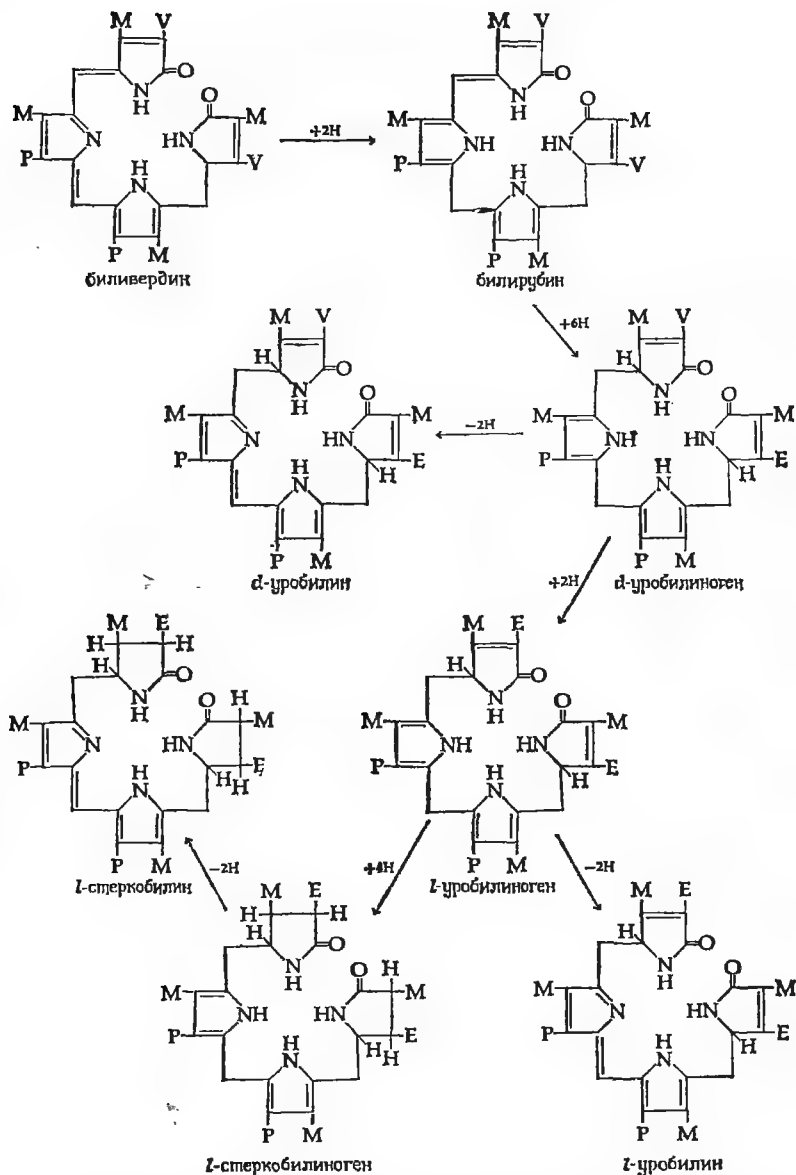


Рис. 32.3. Некоторые продукты метаболизма билирубина. Атомы углерода и водорода в мостиках между пиррольными кольцами не показаны (см. рис. 22.4 и разд. 31.2.1).

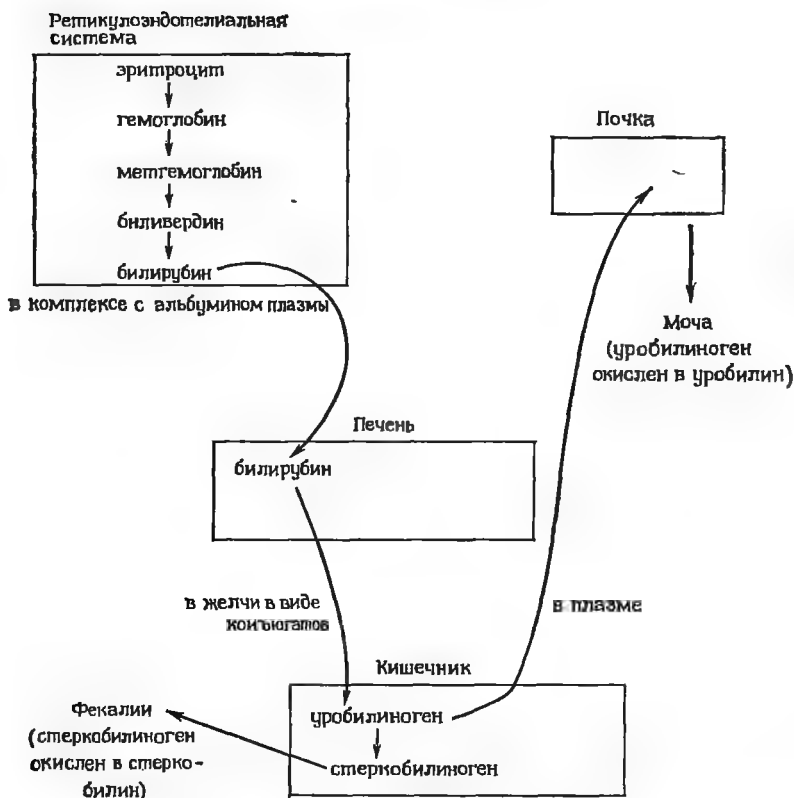


Рис. 32.4. Эритроциты фагоцитируются макрофагами ретикулоэндотелиальной системы (в частности, печени), а метгемоглобин (метгем, связанный с белком), утрачивая железо, превращается сначала в биливердин, а затем в билирубин. Освобождающиеся Fe^{2+} и аминокислоты глобина используются снова. Внепеченочный билирубин транспортируется в печень, где он образует конъюгаты, и секретируется в форме желчных пигментов. Последующие превращения желчных пигментов происходят в кишечнике; образующиеся пигменты экскретируются с мочой и калом.

UDP — *глюкуронилтрансферазой*, приводит к связыванию COOH -группы пропионовой кислоты, образующей боковую цепь билирубина, с OH -группой глюкуроновой кислоты. Конъюгат присоединяет затем вторую молекулу сахара, при этом образуется кислый дисахаридный фрагмент. Вещества, которые были выделены из желчи печени человека, являются ацилгликозидами уроновых кислот (разд. 2.2.5.1). Растворимые конъюгаты переходят в желчные протоки, а оттуда в желчь.

В кишечнике конъюгаты билирубина гидролизуются β -глюкуронидазой (разд. 15.8.1). На рис. 32.3 представлены дальнейшие

превращения билирубина. Под действием бактериальной флоры происходит восстановление метеновых мостиков и одной винильной группы (в этильную), в результате билирубин превращается в бесцветный *d*-уробилиноген. Все билиногены бесцветны, продукты их окисления, билины, окрашены.

d-Уробилиноген подвергается дальнейшему восстановлению с образованием последовательно *l*-уробилиногена, в котором вторая винильная группа восстановлена в этильную, и *l*-стеркобилиногена. *d*-Уробилиноген был выделен после инкубации билирубина с бактериальными экстрактами, а также из мочи вскоре после прекращения лечения антибиотиками. Позднее в моче появляются оба продукта последующего восстановления. *l*-Стеркобилиноген является нормальным компонентом фекалий.

Уробилиноген и стеркобилиноген окисляются на воздухе соответственно до уробилина и стеркобилина — оранжево-красных пигментов, определяющих цвет мочи и фекалий. Ежедневно здоровый взрослый человек выделяет около 1—2 мг желчных пигментов с мочой и значительно больше, до 250 мг, с фекалиями. Процессы деградации эритроцитов и образования желчных пигментов приведены на рис. 32.4.

32.1.2.2. Реакция Ван-ден-Берга

При взаимодействии билирубина с солями диазония, например с диазотированной сульфаниловой кислотой, образуется азокраситель. Эта реакция, используемая для определения билирубина в сыворотке, не происходит с другими восстановленными соединениями этой группы и с биливердином. Находящиеся в сыворотке конъюгаты билирубина при добавлении диазотированной сульфаниловой кислоты сразу образуют окрашенные продукты, т. е. дают, как принято называть, *прямую* реакцию Ван-ден-Берга. Неконъюгированный билирубин, связанный с белками плазмы, образует с этим реактивом окрашенные продукты только при добавлении в раствор спирта (так называемая *непрямая* реакция Ван-ден-Берга). Конъюгаты слабо связаны с белками плазмы и легко диссоциируют, быстро фильтруются в почках и появляются в моче, даже если они находятся в плазме в незначительных количествах. Поскольку свободный билирубин прочно связан с альбумином плазмы, он не может быть выведен в результате фильтрации в почках, и следовательно, не появляется в моче.

32.1.2.3. Желтуха

Желтуха — это накопление желчных пигментов в плазме крови в количествах, достаточных для того, чтобы придать желтушную окраску коже и конъюнктиве. Различают три вида желтухи. *Гемолитическая желтуха* является результатом избыточного разрушения эритроцитов, приводящего к образованию желчных пигментов со скоростью, превосходящей способность печени улавливать пигмент из циркуляции. Накапливающийся пигмент — это билирубин, связанный с альбумином, поэтому истинную концентрацию билирубина при гемолитической желтухе обнаруживает непрямая реакция Ван-ден-Берга. Поскольку в этом случае образование печенью конъюгатов билирубина максимально, то значительно повышается выделение стеркобилиногена и уробилиногена. При таких заболеваниях печени, как *инфекционный гепатит* и *цирроз*, желтуха является результатом наруше-

ния способности печени образовывать конъюгаты билирубина и секретировать их в желчь. Непрямая реакция Ван-ден-Берга показывает, что при этих заболеваниях значительно повышается концентрация пигмента в крови. Фекалии могут быть светлыми, а количество уробилиногена в моче снижено. Иногда в моче больного гепатитом при небольшой желтухе (или полном ее отсутствии) находят необычно высокие количества уробилиногена. Это является результатом нарушения способности печени резекретировать уробилиноген, который возвращается через систему внутрипеченочной циркуляции. Третий тип желтухи возникает при закупорке желчных протоков; это приводит к нарушению поступления желчи в кишечник. На ранних этапах заболевания печень функционирует нормально и продолжает секретировать билирубин и его конъюгаты; компоненты образовавшейся желчи попадают в циркуляцию, и в плазме появляется большое количество конъюгатов билирубина, которые обнаруживаются прямой реакцией Ван-ден-Берга. Длительная закупорка желчных путей приводит к нарушению функции печени, и показатели прямой и непрямой реакций могут быть высокими. Фекалии приобретают цвет глины. Количество уробилиногена в моче снижается (или он полностью отсутствует), в то же время билирубин экскретируется с мочой в большом количестве.

Значение образования конъюгатов билирубина особенно очевидно при анализе сопровождаемого желтухой синдрома Кригlera—Найяра (Crigler—Najjar) — очень редкого и, вероятно, рецессивно наследуемого заболевания, при котором в печени отсутствует фермент UDP-глюкуронил-трансфераза. Вероятно, способность конъюгировать билирубин также резко ограничена в печени новорожденных, и концентрация билирубина (непрямого пигмента) в крови новорожденных может оказаться значительно выше, чем при желтухе у взрослых. Это оказывает повреждающее влияние на мозг; может происходить окрашивание базальных ганглиев, сопровождающееся нарушением функции (ядерная желтуха). Облучение таких детей синим светом, способствующее деградации билирубина, оказывается терапевтически эффективным. Способность печени конъюгировать билирубин быстро возрастает в течение первых нескольких дней жизни; билирубин, по-видимому, индуцирует синтез трансферазы.

32.1.2.4. Желчные пигменты в природе

Пигменты, химически сходные с желчными пигментами, были обнаружены также у некоторых беспозвоночных, не имеющих гемоглобина. Большой интерес представляют фикозэритрин и фикоцианин, функционирующие вместе с хлорофиллами как свтопоглощающие соединения в красных и сине-зеленых водорослях (разд. 16.3.2.2). Фикозэритрин и фикоцианин содержат пигменты, свободные от металла, находящиеся на стадии восстановления, промежуточной между билирубином и уробилиногеном. Боковые цепи в β -положениях пиррольных колец идентичны с таковыми в уробилиногене; это указывает на тесную взаимосвязь порфиринов, желчных пигментов и родственных пигментов в природе.

32.2. Структура эритроцитов

32.2.1. Общая морфология и строение

Эритроцит человека представляет собой безъядерный двояковогнутый диск диаметром 6—9 мкм и толщиной 1 мкм в центре и 2—2,5 мкм по краям. Его мембрана имеет толщину около 6 нм и содержит 49% белка, 44% липидов и 7% углеводов.

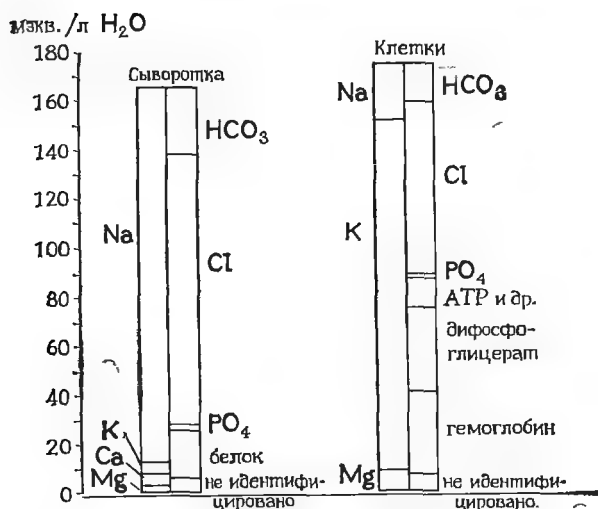


Рис. 32.5. Электролиты оксигенированного эритроцита человека. [Guest G. M., Am. J. Dis. Child., 64, 401 (1942).]

Как и в других клетках, главным катионом является K^+ , его сопровождают Na^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} ; анионы представлены Cl^- , HCO_3^- , Hb и неорганическим фосфатом; 2,3-дифосфоглицерат является главным фосфатосодержащим компонентом (рис. 32.5).

Эритроцит ведет себя как осмометр, набухая и сжимаясь при уменьшении и увеличении осмотического давления окружающей жидкости. В достаточно гипотоническом растворе красные кровяные клетки набухают, затем происходит разрыв окружающей эритроцит мембраны, или *гемолиз*. В изотонической среде гемолиз вызывают различные поверхностно-активные вещества, например мыла, хлороформ и детергенты (разд. 3.5). Практически все компоненты, содержащиеся внутри эритроцита, находятся в растворенном состоянии, и при гемолизе они диффундируют в среду, оставляя нерастворимый остаток, или *тень*, которая представляет собой клеточную мембрану.

Постоянство внутреннего состава эритроцита поддерживается механизмами, требующими энергии. В мембране эритроцитов обнаружено несколько АТФ-зависимых активностей, одна из которых является Na^+ -, K^+ - и Mg^{2+} -зависимой и ингибируется сердечными гликозидами, например убаином, который влияет на транспорт $Na^+ - K^+$ через мембрану эритроцита и других клеток. Хотя концентрация глюкозы внутри эритроцита человека в общем равна ее концентрации в плазме, глюкоза попадает в клетку не путем простой диффузии, а по механизму облегченного транспорта.

32.3. Мембрана эритроцита

32.3.1. Липиды

Мембрана эритроцита, подобно плазматическим мембранам других клеток млекопитающих (гл. 11), представляет собой липидный бислой, который образует вокруг клетки непрерывную стабильную структуру. В состав липидов мембраны эритроцита человека входит около 25% холестерина, 60% фосфолипидов, 5—10% гликолипидов и небольшие количества эфиров холестерина, свободных жирных кислот, сульфатидов и триацилглицеринов. В состав фосфолипидов входит по 15—16% сфингомиелина (SM), фосфатидилхолина (PC) и фосфатидилэтаноламина (PE) и около 7—8% фосфатидилсерина (PS). Некоторые классы фосфолипидов локализованы преимущественно в наружной части бислоя, а другие — во внутренней. Путем определения количества PC, превращаемого в лизолецитин при обработке *фосфолипазой* A₂ из пчелиного яда (разд. 17.1.2.2) интактных клеток и теней, было установлено, что около двух третей PC находится в наружной части бислоя. С помощью такой техники при использовании *сфингомиелиназы* (разд. 18.2.7), было показано, что в наружном слое находится также 80—85% SM; таким образом, холинсодержащие липиды локализованы, по-видимому, преимущественно на внешней стороне клеточной мембраны. Эритроциты обрабатывали также реагентами, которые реагируют с PE и PS, например динитрофторбензолом (разд. 6.1.2.1); некоторые из реагентов не проникают в клетки, другие же свободно проникают в нее. Судя по количеству производных PE и PS, образовавшихся в таких экспериментах, можно полагать, что около 80—90% PE и PS находится на внутренней стороне липидного бислоя. Точная локализация в бислое других липидов, в том числе холестерина, не определена; гликолипиды, которые являются детерминантами групповых веществ крови (разд. 31.2.3), должны находиться на внешней стороне бислоя.

32.3.2. Белки

Различают два основных типа белков мембраны эритроцита: *поверхностные* и *интегральные*; их можно разделить с помощью гель-электрофореза в додецилсульфате натрия (разд. 5.1.7), как показано на рис. 32.6. Так как в этом методе наряду с солиubilизацией происходит денатурация белков, очевидно, что обнаруживаются только полипептидные цепи мембранных белков. Не все полосы относятся к индивидуальным белкам; многие белки, имеющиеся в мембране в небольших количествах, не выявляются. В эритроцитах человека обнаружено более 100 различных «ферментных активностей»; большая часть из них растворима, однако



Рис. 32.6. Разделение полипептидных цепей из мембран эритроцитов человека при гель-электрофорезе в додецилсульфате Na. Поверхностные белки легко отделяются от теней клеток в условиях экстракции при различных концентрациях H^+ или солей. Интегральные белки могут быть переведены в раствор только после разрушения липидного бислоя растворами детергентов, поскольку интегральные белки прочно связаны с липидами мембран сильными нековалентными связями. Белки окрашены краской Coomassie Blue. Каждый из главных поверхностных и интегральных мембранных белков обозначен номером. PAS — периодная кислота — реактив Шиффа; используется для обнаружения углеводов; АХЭ — ацетилхолинэстераза; G3PD — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа. [Marchesi V. T., Farthmeier H., Tomita M., Annu. Rev. Biochem., 45, 670 (1976).]

некоторые связаны с мембраной, например АТРаза и ацетилхолинэстераза (рис. 32.6).

Полагают, что поверхностные белки локализованы на внутренней, цитоплазматической поверхности мембраны, так как они не гидролизуются протеолитическими ферментами и не модифицируются при действии на интактные клетки определенными реагентами. Полосы, обозначенные цифрами 1 и 2 на рис. 32.6, соответствуют *спектрину*, который, судя по локализации антиспектриновых антител, находится, по-видимому, на внутренней поверхности. Спектрин (M 225 000—250 000) относится к миозиновому классу белков, так как он вступает в реакцию с антителами к миозину гладких мышц матки (гл. 36). Существует ряд доказательств того, что спектрин связан с интегральными белками мембраны и весьма прочно ассоциирован с «полосой 5» (рис. 32.6) — белком, сходным с актином и способным стимулировать АТРазную активность мышечного миозина и обеспечивать достройку его нитей тяжелым меромиозином мышц (гл. 36). Эти наблюдения позволяют пред-

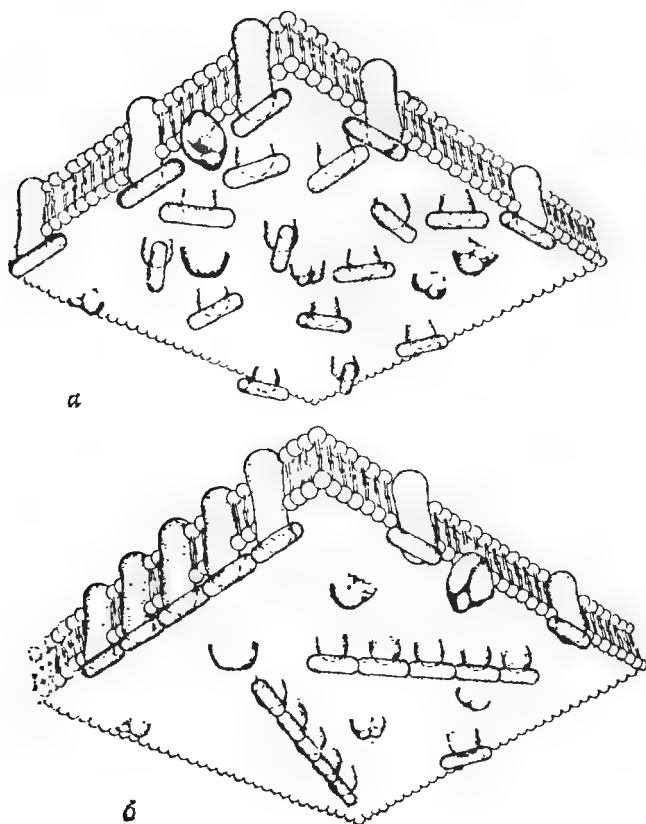


Рис. 32.7. Схема предполагаемого функционирования спектрина на цитоплазматической стороне мембраны эритроцита (вид со стороны внутренней области клетки). Интегральные белки, которые произывают бислой, могут быть либо дезагрегированы (а), либо агрегированы (б) при участии спектрина и белка полосы 5, которые предположительно образуют актомиозиноподобную систему. Предполагается, что ассоциация спектрина и актиноподобного белка полосы 5 является АТР-зависимой. [Painter R. G., Sheetz M., Singer S. J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 72, 1363 (1975).]

полагать, что спектрин вместе с белком полосы 5 обладает многими свойствами актомиозиновой системы и участвует в регулировании подвижности интегральных белков, как схематически показано на рис. 32.7; схема позволяет объяснить, почему интегральные белки мембраны эритроцитов обладают гораздо меньшей транслокационной подвижностью в плоскости бислоя, чем соответствующие белки других клеток.

Другие поверхностные белки мембраны эритроцита не полностью охарактеризованы, хотя полоса 6, по-видимому, является

цепью субъединицы глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (гл. 14).

Многие интегральные мембранные белки являются гликопротеидами. Полоса 3 — главный интегральный белок — содержит 5—8% углеводов и движется в геле (рис. 32.6) как полипептид с молекулярной массой $\sim 95\,000$. Эта молекула взаимодействует с мембраной в нескольких участках; при этом одна часть ее полипептидной цепи экспонирована наружу, а другая часть направлена внутрь клетки. Полагают, что рассматриваемый белок является димером, так как в нем легко образуются поперечные сшивки, если клетки обрабатываются бифункциональными сшивающими реагентами. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что он участвует в транспорте анионов и, возможно, глюкозы.

Гликофорин — наиболее изученный из интегральных белков мембраны. Предполагают, что он является субъединицей PAS-1 (рис. 32.6). Установлена его первичная структура (131 остаток), включая локализацию 16 олигосахаридных боковых цепей, которые составляют 60% массы молекулы. Гликофорин исключительно богат сиаловой кислотой; на его долю приходится около 75% сиаловой кислоты всех мембранных белков; предполагают, что он пронизывает мембрану, при этом его N-концевая область, которая содержит все углеводные цепи, выступает с внешней поверхности клетки. Последовательность из 20 следующих друг за другом остатков неполярных аминокислот находится примерно в середине молекулы и, как полагают, является той частью молекулы гликофорина, которая локализована в гидрофобном липидном бислое. С-концевая область, богатая остатками кислых аминокислот, находится, по-видимому, на цитоплазматической поверхности.

32.4. Групповые вещества крови

Антигенные вещества (гл. 30) имеются на поверхности эритроцитов определенной группы представителей данного вида и отсутствуют у других представителей этого вида. Эти антигены, или групповые вещества крови, обнаруживаются по свойству антител, специфичных к данному антигену, агглютинировать клетки, содержащие этот антиген. Известно 14 хорошо охарактеризованных, генетически независимых систем групп крови человека, включающих более 100 различных антигенов групп крови. Каждая система содержит группу структурно сходных антигенов. Все они наследуются в соответствии с генетическими законами Менделя и имеют значение не только для судебной медицины и антропологических исследований, но должны также учитываться в практике переливания крови для предотвращения осложнений. Групповые вещества крови находятся не только в эритроцитах, они имеются также

в большом числе тканей и в некоторых биологических жидкостях, включая слюну, молоко, желудочный сок, семенную жидкость и жидкость кисты яичников.

Детально изучена химическая природа только двух систем групповых веществ крови: АВО и системы Люиса. Система АВО включает 3 групповых вещества крови, обозначаемых как антигены А, В и Н. В крови у людей с клетками типа А находятся антитела анти-В, люди с клетками типа В имеют антитела анти-А, в случае клеток АВ-типа нет антител, а у людей с эритроцитами О-типа, содержащими антиген Н, имеются антитела анти-А и анти-В. Специфичность антигенов А, В и Н определяется структурой нередукцирующих концевых фрагментов олигосахаридов, которые могут входить в состав как гликопротеидов, так и гликолипидов (табл. 32.1). Более простые антигенные липиды — это гликосфинголипиды, содержащие церамидный остаток (гл. 2). Получены данные о более сложных разветвленных олигосахаридных боковых цепях в веществах с А-, В- и Н-активностью, они, вероятно, содержат концевые олигосахаридные структуры, показанные в табл. 32.1. Антигенная специфичность связана только с природой концевой группы олигосахарида, и единственное отличие между веществами А, В и Н — это отсутствие или наличие N-ацетилгалактозаминного или галактозного остатка. Большинство антигенов А, В и Н в биологических жидкостях являются гликопротеидами ($M 10^5 - 10^6$), как, например, муцины подчелюстной железы (гл. 38). Эритроциты содержат не только гликолипидные групповые антигены крови, но также гликопротеиды, в состав которых входят олигосахариды со специфичностью групповых веществ крови; однако не установлено, какие специфические мембранные белки являются носителями групповых антигенов.

Антигены системы Люиса Le^a и Le^b отличаются от антигенов А, В и Н тем, что не синтезируются в развивающейся эритроцитарной мембране, а адсорбируются из плазмы на зрелых клетках. Эти антигенные вещества являются гликосфинголипидами, они ассоциированы с липопротеидами плазмы низкой и высокой плотности (разд. 17.3). Люис-антигенная активность может быть приобретена Люис-негативными клетками при инкубации с очищенными гликосфинголипидами из липопротеидов плазмы. Несколько гликопротеидов с Люис-антигенной активностью были идентифицированы в ряде тканей (помимо эритроцитов). Детерминантами антигенов с Le^a - и Le^b -активностью, как и антигенов системы АВО, являются углеводные концевые группы; они приведены в табл. 32.1.

Сведения о химической природе других антигенных систем групп крови ограничены, однако антигенные детерминанты MN-системы, вероятно, входят в состав гликопротеидов, богатых сиаловыми кислотами. В молекуле гликофорина (разд. 32.3.2), обладающего MN-антигенной активностью, имеется 18 тетрасахарид-

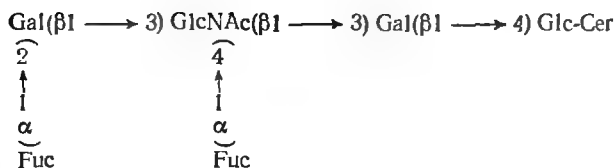
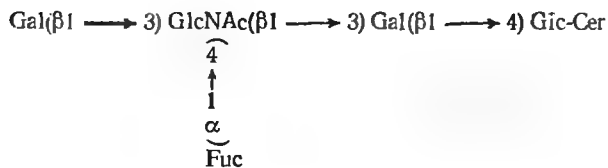
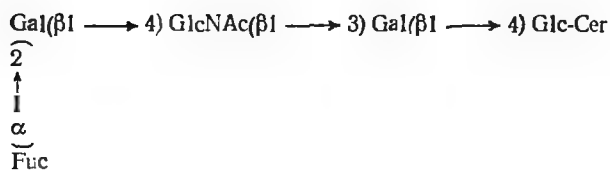
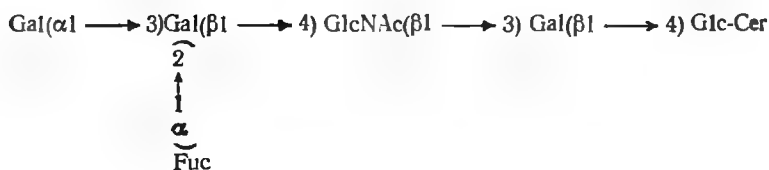
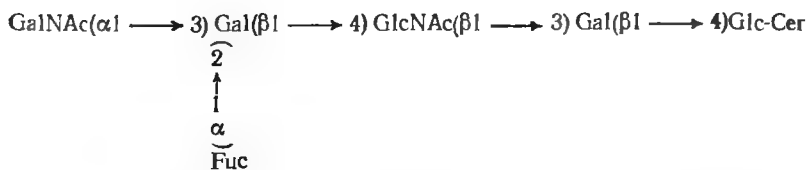
Таблица 32.1

Структура детерминант антиге

Детерминантная специфичность	Олигосахарид, связанный с белком
A	$\text{GalNAc}(\alpha 1 \rightarrow 3) \text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 3 \text{ или } 4) \text{GalNAc} \cdots \text{GalNAc} \xrightarrow{\alpha} \text{Ser/Thr}$ $\begin{array}{c} \text{2} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array}$
B	$\text{Gal}(\alpha 1 \rightarrow 3) \text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 3 \text{ или } 4) \text{GalNAc} \cdots \text{GalNAc} \xrightarrow{\alpha} \text{Ser/Thr}$ $\begin{array}{c} \text{2} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array}$
H	$\text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 3 \text{ или } 4) \text{GalNAc} \cdots \text{GalNAc} \xrightarrow{\alpha} \text{Ser/Thr}$ $\begin{array}{c} \text{2} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array}$
Le ^a	$\text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 3) \text{GlcNAc} \cdots \text{GalNAc} \xrightarrow{\alpha} \text{Ser/Thr}$ $\begin{array}{c} \text{4} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array}$
Le ^b	$\text{Gal}(\beta 1 \rightarrow 3) \text{GlcNAc} \cdots \text{GalNAc} \xrightarrow{\alpha} \text{Ser/Thr}$ $\begin{array}{cc} \begin{array}{c} \text{2} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array} & \begin{array}{c} \text{4} \\ \uparrow \\ \alpha \\ \text{Fuc} \end{array} \end{array}$

нов групповых веществ крови

Гликолипид



могут быть переведены в эритроциты другого типа в результате инкубации клеток *in vitro* с соответствующей очищенной гликозил-трансферазой и ее нуклеотидно-углеводным субстратом. Так, при инкубации эритроцитов типа О с UDP-GalNAc и очищенной UDP-GalNAc-трансферазой из подчелюстных желез в гликопротеиды и в гликолипиды включается N-ацетилгалактозамин (до $3 \cdot 10^6$ молекул GalNAc на клетку), превращая тем самым эти клетки в иммунологически неотличимые от А-типа эритроцитов. Соответствующие ферменты слизистой желудка подобным образом переводят клетки О-типа в клетки типов А и В.

32.5. Аспекты нормального и ненормального метаболизма эритроцитов

32.5.1. Анемии

Анемиями называют состояния с ненормально низким числом эритроцитов, при этом часто наблюдается уменьшение концентрации гемоглобина в эритроцитах. Анемии могут быть вызваны кровопотерей, разрушением эритроцитов, нарушением эритропоэза либо комбинацией этих состояний; они могут быть либо врожденными, либо приобретенными. О наличии анемии более точно можно судить по результатам определения общей массы циркулирующих эритроцитов, чем по концентрации гемоглобина или количеству эритроцитов в пробе крови, так как общая масса циркулирующих эритроцитов не зависит от колебаний объема плазмы. Точно определить общую массу эритроцитов можно с помощью метода изотопного разведения. Пробу крови обследуемого инкубируют с глюкозой и $^{32}\text{P}_i$ или с радиоактивным ^{51}Cr в виде неорганической соли, которая адсорбируется на поверхности эритроцитов. Затем меченую кровь вводят обследуемому, и через определенное время у него берут вторую пробу крови; масса эритроцитов рассчитывается по степени разведения введенной радиоактивности. Рассмотрение анемий не является задачей этой книги, однако некоторые анемии, происхождение и развитие которых выяснено с точки зрения биохимии, заслуживают внимания. Анемии, связанные с наличием аномальных гемоглобинов, обсуждались в гл. 31.

32.5.2. Анемия пищевого происхождения

Группа анемий пищевого происхождения характеризуется наличием в периферической крови необычно крупных эритроцитов (их средний клеточный объем от 95 до 160 мкм^3 , норма около 87 мкм^3). Так как концентрация Hb в этих эритроцитах либо нормальная, либо повышенная, то среднее содержание Hb в эритроците также

повышено (0,03—0,05 нг; норма около 0,03 нг). К числу рассматриваемых относятся, например, анемии, обусловленные недостатком витамина В₁₂ (цианкобаламина) или фолиевой кислоты.

32.5.3. Пернициозная anemia

Патогенез пернициозной анемии долго связывали с нарушением функции желудка. В желудочном соке больных пернициозной анемией не содержится HCl и имеется мало пепсина либо он вообще отсутствует. Однако причина нарушения гемопоэза не в этом, а в недостаточном образовании слизистой желудка одного или более мукопротеидов (*внутреннего фактора*), необходимых для нормального всасывания из кишечника поступающего с пищей витамина В₁₂. Очищенный внутренний фактор из желудочного сока человека (М 50 000) связывает 1 моль витамина В₁₂ на моль комплекса. Белок содержит около 13% углеводов (в их состав входят глюкоза, манноза, фукоза, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и сиаловая кислота). Биологическая активность фактора быстро теряется при инкубации с нейраминидазой.

Отсутствие в диете любого незаменимого компонента приводит к анемии. Некоторые вопросы, связанные с пищевыми анемиями, рассмотрены в шестой части книги.

32.5.4. Анемии, обусловленные ускоренным разрушением эритроцитов

Гемолитические анемии могут развиваться при малярии, острой лихорадке, сопровождающейся гемоглобинурией, и некоторых инфекциях. Гемолиз возникает также после переливания несовместимой крови и при *эритробластозе новорожденных* (гемолитическая болезнь новорожденных). Необычная anemia при *пароксизмальной гемоглобинурии* характеризуется гемолизом и гемоглобинурией, она наблюдается у некоторых людей после охлаждения. Это происходит из-за наличия в крови так называемых «холодовых» гемолизинов. Кровь людей с *семейной* или *врожденной гемолитической желтухой* характеризуется наличием сферических эритроцитов с необычно малым диаметром (сфероциты); устойчивость этих эритроцитов в гипотонических растворах сильно понижена. Тенденция к образованию сфероцитов передается как менделевский доминантный признак.

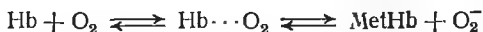
При необычном заболевании, сопровождающемся гемолитической анемией, наблюдается 50—80-кратное увеличение активности аденозиндезаминазы эритроцитов. Это ведет к более низкому, чем в норме, уровню других компонентов, для которых аденозин является предшественником, а именно АТФ, NAD, NADP и др. Генетический дефект находится, по-видимому, в регуляторном гене.

32.5.5. Метгемоглобинемии

Эритроциты находятся в среде с более высокой концентрацией O_2 , чем большинство клеток, и потенциально более подвержены повреждающему действию окислителей, чем другие клетки. Потребление кислорода эритроцитами очень низкое ($Q_{O_2}=0,05$) и связано преимущественно с окислением Hb в MetHb (разд. 31.2.2). Ежедневно 0,5% всего Hb превращается в MetHb. Гемсодержащая *метгемоглобинредуктаза* ($M\ 185\ 000$) катализирует восстановление метгемоглобина, используя в качестве кофактора NADH. Вторая система неизвестной природы использует NADPH, однако она функционирует только в присутствии вспомогательных переносчиков электронов, таких, как метиленовый синий. При окислении гемоглобина АТР не образуется. Обе метгемоглобинредуктазы могут вместо метгемоглобина восстанавливать метиленовый синий. Поскольку этот краситель быстро аутоокисляется, его присутствие в суспензии эритроцитов приводит наряду с восстановлением MetHb к существенному возрастанию потребления O_2 .

Повышение количества внутриклеточного метгемоглобина (*метгемоглобинемия*) наблюдается у людей с HbM (разд. 31.7.2), а также после воздействия ряда агентов — амилнитрита, анилина, нитробензола, нитратов, нитритов и т. д. Метгемоглобинемиию наблюдали также в клинике после приема больными сульфаниламидов, ацетанилида, фенацетина и салицилатов. Третий тип метгемоглобинемии — *семейная метгемоглобинемия* — обусловлена редкой врожденной недостаточностью *MetHb — редуктазы* в эритроцитах больных. При этом типе метгемоглобинемии от 25 до 40% всего Hb может находиться в виде MetHb, что сопровождается цианозом.

Аутоокисление Hb в MetHb приводит к образованию супероксидного иона (O_2^-):



Супероксиддисмутаза (разд. 13.7.5) в цитоплазме эритроцита обеспечивает удаление этого повреждающего иона. Образующийся пероксид водорода разрушается затем *каталазой* эритроцитов.

Другой путь предотвращения окислительных повреждений в эритроцитах обеспечивает глутатион GSSG (разд. 21.2), который находится почти полностью в восстановленной форме GSH (около 0,2 ммоль/100 мл клеток). Глутатион синтезируется в эритроцитах человека (разд. 21.2), полупериод его распада около 4 дней. GSH участвует в разложении H_2O_2 , катализируемом *глутатионпероксидазой*, селенсодержащим ферментом; при этом GSH окисляется до GSSG. Последний быстро восстанавливается *глутатион-*

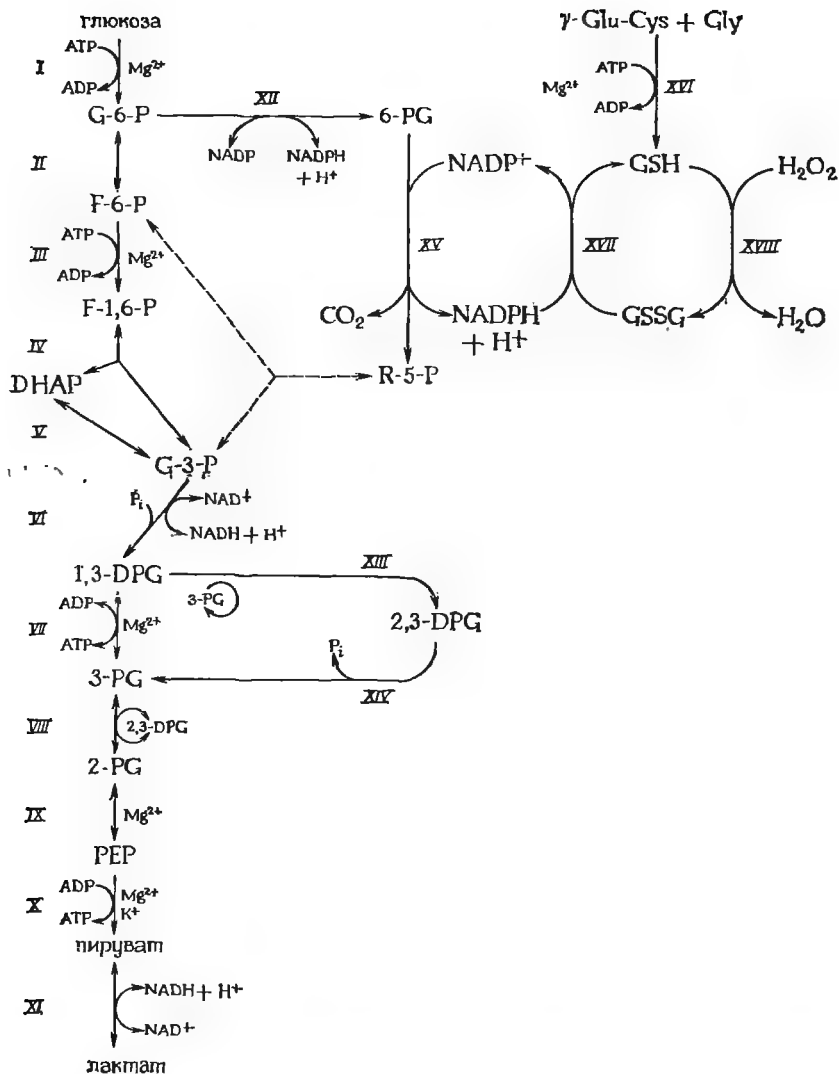


Рис. 32.9. Гликолиз и связанный с ним путь метаболизма глутатиона в эритроците человека. Наследственные дефекты ферментов I, II, III, V, VII, X сопровождаются гемолитической анемией. I — гексокиназа, II — глюкозо-6-фосфат-изомераза, III — фосфофруктокиназа, IV — фруктозо-1,6-дифосфат-альдолаза, V — триозофосфатизомераза, VI — глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа, VII — фосфоглицераткиназа, VIII — фосфоглицеромутаза, IX — енолаза, X — пируваткиназа, XI — лактатдегидрогеназа, XII — глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа, XIII — дифосфоглицеромутаза, XIV — дифосфоглицерат-фосфатаза, XV — фосфоглюконатдегидрогеназа, XVI — глутатионсинтетаза, XVII — глутатионредуктаза, XVIII — глутатионпероксидаза. Используемые сокращения (отличающиеся от стандартных, используемых в книге): DHAP — диоксиацетонфосфат; G-3-P — 3-фосфоглицерин; 1,3-DPG — 1,3-дифосфоглицериновая кислота; 3-PG — 3-фосфоглицериновая кислота; 2,3-DPG — 2,3-дифосфоглицериновая кислота; 2-PG — 2-фосфоглицериновая кислота; PEP — фосфоенолпировиноградная кислота; R-5-P — рибозо-5-фосфат. [Valentine W. N., Semin. Hematol., 8, 307 (1971).]

редуктазой (рис. 32.9). Было также показано, что GSH способствует предотвращению окисления SH-групп гемоглобина и последующего образования телец Гейнца (разд. 31.7.3).

32.6. Общий метаболизм эритроцитов и гемолитические анемии, обусловленные недостатком ферментов

В ретикулоците функционируют гликолитический путь, фосфоглюконатный окислительный путь, цикл трикарбоновых кислот, система интактных цитохромов и цепь переноса электронов. Более того, ретикулоцит может синтезировать Hb (гл. 26) и различные липиды — холестерин, фосфолипиды, триацилглицерины, а также осуществлять *de novo* синтез пуриновых нуклеотидов.

В противоположность этому зрелый эритроцит млекопитающих лишен митохондрий, у него отсутствует, следовательно, система цитохромов; функционирование цикла трикарбоновых кислот сомнительно, хотя некоторые его ферменты имеются; синтез гемоглобина не происходит. Наблюдается обновление жирных кислот, что указывает на возможность синтеза липидов. Хотя эритроцит не синтезирует холестерин, наблюдается быстрый обмен с холестерином, находящимся в липопротеидах плазмы. В процессе созревания из ретикулоцита эритроцит утрачивает способность к полному синтезу пуриновых нуклеотидов, однако может осуществлять его из 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотида (гл. 24). Зрелый эритроцит может также использовать преформированные пурины для синтеза нуклеотидов по запасному пути (гл. 24).

Зрелый эритроцит получает энергию главным образом за счет анаэробного гликолиза и фосфоглюконатного пути. Было описано много генетически обусловленных патологических состояний, характеризующихся недостатком ферментов этих путей; при этом обычно наблюдается гемолитическая анемия и другие нарушения структуры и функции эритроцитов.

Было установлено, что может наблюдаться наследственный недостаток некоторых ферментов гликолитического пути (рис. 32.9). *Недостаток пируваткиназы*, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, приводит к весьма тяжелой анемии. Вследствие уменьшения образования пирувата уровень 2,3-дифосфоглицерата оказывается повышенным; это в свою очередь приводит к значительному повышению значения $p_{1/2}$ для кислорода. Недостаток же *гексокиназы* приводит к снижению уровня 2,3-дифосфоглицерата и, следовательно, к уменьшению $p_{1/2}$ для кислорода. Недостаток *триозофосфатизомеразы* — редкое наследственное нарушение, передающееся по аутосомно-рецессивному типу. Сообщалось также о *недостатке глюкозофосфатизомеразы, фосфофрук-*

токиназы и 2,3-дифосфоглицеромутазы. Недостаток фосфоглицераткиназы передается по наследству как рецессивный признак, связанный с полом. У мужчин тяжелая анемия сопровождается неврологическими нарушениями и расстройством поведения. Гетерозиготные женщины страдают умеренной анемией. Недостаток этого фермента обнаруживается также и в лейкоцитах; соответствующих данных о других клетках не имеется. Недостаток гликолитических ферментов в эритроцитах не обязательно сопровождается аналогичным дефицитом в других клетках, например лейкоцитах. В некоторых случаях это может быть следствием того, что нормальный фермент эритроцитов — это один из изоферментов, имеющих в клетках, и что имеет место дефицит гена, специфичного для данного изофермента. В других случаях генетическое различие связано с процессом дифференцировки эритроцита, в котором в норме содержится такой же фермент, как и в других клетках.

Во всех случаях недостатка ферментов гликолиза продолжительность жизни эритроцитов укорочена. Причина этого неизвестна, однако предполагают, что энергия, поставляемая гликолизом, необходима для поддержания целостности клеточной мембраны. Следует ожидать, что изменение уровня активности какого-либо из ферментов гликолиза будет влиять на концентрацию дифосфоглицерата, как это происходит в двух рассмотренных выше случаях. Можно предполагать, что недостаток какого-либо из ферментов гликолиза на пути от глюкозы до дифосфоглицерата (DPG) будет приводить к снижению уровня DPG, в то время как недостаток ферментов на пути от DPG до пирувата будет приводить к накоплению DPG. Регуляция активности ферментов гликолиза тесно связана с функционированием гемоглобина и уровнем снабжения тканей O_2 , о чем свидетельствует увеличение количества DPG при некоторых типах гипоксии, например при тех, которые возникают на большой высоте, при различных видах анемии и некоторых болезнях легких.

Особый интерес представляет широко распространенное, передающееся по наследству состояние, первоначально названное *примахиновой чувствительностью*. При этом состоянии наблюдается гемолиз эритроцитов после приема различных препаратов, в том числе антималярийного лекарства примахина. Гемолиз связан, вероятно, с повышенной чувствительностью эритроцитов к пероксидам вследствие низкой концентрации GSH. В нормальных эритроцитах глутатион поддерживается в восстановленном состоянии глутатионредуктазой, которая использует в качестве восстановителя NADPH. Чувствительные к примахину эритроциты имеются у людей с *недостатком глутатионредуктазы*; у них, следовательно, образующийся GSSG не может быть восстановлен. В большинстве случаев примахиновая чувствительность обусловлена *недостатком глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы*, следствием чего является отсут-

ствие восстановления NADP^+ . Однако подобная неустойчивость эритроцитов наблюдалась также у людей с передающимися по наследству недостатком активностей 6-фосфоглюконатдегидрогеназы, дифосфоглицератмутазы, пируваткиназы и ферментов, катализирующих синтез глутатиона.

32.6.1. Аномалии синтеза гема: порфирии

Гемоглобин синтезируется в эритроблестах и ретикулоцитах, но не образуется в зрелой клетке; его синтез и связанные с генетическими дефектами синтеза талассемии рассматривались в гл. 26. Синтез гема (гл. 22) также, по-видимому, происходит в основном в эритроблестах, однако δ -аминолевулинатсинтетаза (разд. 22.4.1) сохраняется в зрелых клетках; она обладает необычно высокой чувствительностью к свинцу, и ее активность в эритроцитах может быть использована как индикатор свинцового отравления.

Скорость синтеза протопорфирина при развитии красной кровяной клетки лишь незначительно превышает скорость синтеза гемоглобина. Зрелый эритроцит содержит приблизительно 0,4 ммоль Hb, и примерно 0,05 мкмоль протопорфирина на 100 мл клеточной массы. При *анемии, обусловленной дефицитом железа*, эритроциты могут содержать в 20 раз больше протопорфирина, чем в норме.

У позвоночных на долю гема гемоглобина приходится приблизительно 85—90% суммарного количества гема в организме; около 10% гема находится в миоглобине и менее 1% во всех других гемопротеидах, таких, как цитохромы, каталаза и др.

Некоторые клинические расстройства, характеризующиеся нарушениями в синтезе гема и сопровождающиеся появлением необычно большого количества порфиринов в моче, были названы *порфириями*. Неспецифическое выделение порфиринов при различных расстройствах, например при алкоголизме, свинцовом отравлении и гемолитической болезни, характеризующееся в основном увеличением выделения копропорфирина III, обычно называют *порфиринурией*.

Как видно из рис. 22.4, порфирины III являются наиболее важными, так как их синтез ведет к протопорфиру IX и затем гему. Порфирины I являются, по-видимому, побочными продуктами синтеза гема, не используются организмом и экскретируются с мочой (до 0,5 мкмоль в сутки), а также с фекальными массами (до 1 мкмоль в сутки). Эти окрашенные порфирины являются окисленными формами бесцветных порфириногенов.

Известны 2 класса наследственных порфирий. При относительно редких *эритропоэтических порфириях* необычно большое количество порфиринов накапливается в нормоблестах и эритроцитах. При освещении клеток ультрафиолетовым светом наблюдается красная флуоресценция. На ранней стадии заболевания обнаруживается повышенная фоточувствительность кожи. При *эритропоэтической уропорфирии*, наследуемой по аутосомно-рецессивному типу, большие количества уропорфирина I и копропорфирина накапливаются в тканях и экскретируются с мочой и фекалиями. Показано, что в гемолизатах эритроцитов таких больных количество косинтазы, катализирующей образование уропорфириногена III, составляет менее одной трети нормального. *Эритропоэтическая протопорфирия*, наследуемая по аутосомному доминантному типу, является наиболее распространенной

формой заболевания. Чрезмерное количество протопорфирина образуется в нормобластах и эритроцитах. Процесс обычно сопровождается возрастающим накоплением этого порфирина в коже и других тканях и увеличением выделения его с калом.

Известно несколько типов *печеночных* порфирий, при которых в печени наблюдается избыточное образование предшественников гема. С мочой в большом количестве выделяются δ -аминолевулиновая кислота, порфобилиноген и порфирины. Такая картина наблюдается при *острой перемежающейся* порфирии, наследуемой по аутосомному доминантному типу. Моча больных при длительном освещении солнечным светом темнеет и приобретает темно-красный винный цвет вследствие фотокаталитического окисления порфобилиногена в уropорфин. Количество δ -аминолевулинатсинтазы увеличивается в 6—10 раз; она, однако, не является объектом ингибирования гемом по типу обратной связи; поскольку при этом снижается превращение порфобилиногена в порфирины, то происходит накопление порфобилиногена. Синтаза индуцируется также барбитуратами, эстрогенами и другими лекарствами, тем самым состояние еще более обостряется. Известны и другие более редкие типы наследственных печеночных порфирий, иногда порфирины могут быть связаны также с алкогольным или пищевым циррозом печени. Большая часть порфиринов при печеночных порфириях экскретируется в виде комплексов с цинком; причина этого остается неясной.

32.7. Метаболизм железа

32.7.1. Потребность в пищевых источниках

Новорожденные обеспечены значительно большим, чем им требуется, количеством гемоглобина; и концентрация гемоглобина в эритроците, и число эритроцитов на единицу объема у них существенно больше, чем на более поздних стадиях жизни. Это, возможно, является ответной реакцией на относительно низкое напряжение O_2 в условиях внутриутробной жизни, подобно тому как у людей, живущих на большой высоте, развивается полицитемия. В течение нескольких недель после рождения разрушение красных клеток превышает эритропоэз; при этом может наблюдаться желтуха. Однако в течение этого периода железо практически отсутствует в экскрементах. В результате задержки железа потребности ребенка в железе в течение нескольких месяцев с момента рождения оказываются обеспеченными. Это является весьма благоприятным обстоятельством, так как молоко практически не содержит железа. В последующий период потребности в железе ребенка и взрослого отражают динамику роста и скорость выведения железа из организма.

Как отмечалось выше, ежедневное обновление гемоглобина у взрослых эквивалентно приблизительно 20 мл эритроцитов или 25 мг железа. Это значительно больше, чем ежедневный прирост гемоглобина во всем теле даже в период максимального роста. Обновление эритроцитов не вызывает дополнительной потребности в экзогенном железе, так как железо, освобождающееся из фаго-

цитированных эритроцитов, почти полностью доступно для реутилизации. В период роста основное значение имеет потребность в железе для образования гемоглобина, цитохромов, каталазы и других хромопротеидов. Поразительное увеличение общего количества гемоглобина происходит в период полового созревания. Максимальная потребность в железе у юношей наблюдается в возрасте от 15 до 16 лет. У взрослых мужчин ежедневная потребность в железе определяется компенсацией относительно небольших потерь. Лишь незначительное количество железа выделяется с мочой, не происходит секрции железа в кишечнике, наблюдается, однако, небольшая ежедневная потеря железа с желчью.

Вследствие менструаций потребность в железе у женщин на 30—90% больше, чем у мужчин (за исключением 15—16-летних юношей). До наступления менопаузы 50% (или больше) необходимого железа расходуется у женщин для компенсации потерь гемоглобина при менструациях. Средняя потеря крови при менструации составляет около 35 мл. Только для возмещения этого количества крови требуется 0,6 мг железа в день; эту величину следует сопоставить с общей физиологической потребностью в железе взрослого мужчины — 0,9 мг в день. Такая потеря железа оказывается существенной, поскольку обычная необогащенная диета не содержит достаточного для компенсации потерь количества железа.

Нормальная дополнительная потребность характерна для примерно 60% женщин; у 15% женщин, менструальные потери у которых существенно больше, потребность в железе может быть почти в два раза выше. В течение беременности потребность в железе приблизительно на 60% больше, чем в обычный период такой же продолжительности. Потребление железа, достаточное в период жизни до наступления беременности, может оказаться неадекватным в период беременности. Перенос железа (как и кальция) плоду происходит в основном в последний триместр беременности, причем железо не может накапливаться в организме матери в течение предшествующих месяцев беременности. Пища матери в течение последних трех месяцев беременности должна, следовательно, содержать достаточно большие количества и железа, и кальция. Это условие редко выполняется, поэтому возможно развитие гипохромной анемии у матери. Умеренная нормоклеточная анемия, обусловленная «разбавлением» крови, с концентрацией Hb 11—12 г/100 мл рассматривается как «физиологическая» в течение беременности. В случае недостатка железа концентрация цитохромов в тканях может понизиться раньше, чем уровень гемоглобина в крови; это является следствием более высокой скорости обновления цитохромов. Таким образом, у взрослого человека потребность в железе полностью определяется необходимостью компенсации потерь, происходящих либо с желчью, либо через плаценту, матку, либо при кровотечениях.

Хотя физиологическую потребность в железе рассчитать относительно просто, учитывая количество, необходимое для роста, и потери, тем не менее установить потребность в пищевом железе весьма трудно, так как получаемое с пищей железо неполностью всасывается из кишечника. Усвоение пищевого железа обусловлено двумя факторами: химической формой поглощенного железа и метаболизмом железа в слизистой кишечника. Большая часть железа, находящегося в натуральных пищевых продуктах, является «органическим железом», оно входит в состав комплексов, которые плохо всасываются. Подобно кальцию, железо образует многочисленные нерастворимые соли. Образование таких солей в кишечнике снижает всасывание железа. Так, при наличии в диете большого количества неорганического фосфата быстро развивается анемия, обусловленная недостатком железа.

Имеется много необъяснимых и достаточно поразительных различий в «доступности» пищевого железа. Например, железо, находящееся в составе белой муки, утилизируется, по-видимому, более легко, чем находящееся в составе непросеянной пшеничной муки; еще легче, по-видимому, усваивается железо из мяса, несмотря на то, что в мясе оно находится в составе гема. По необъяснимым обстоятельствам восстановленное железо всасывается из кишечника человека быстрее, чем окисленное. Присутствие в пище восстанавливающих агентов, таких, как аскорбиновая кислота, повышает усвояемость неорганического железа. Учитывая эти обстоятельства, невозможно рассчитать потребность в пищевом железе; имеющиеся рекомендации основаны на изучении баланса с учетом образования гемоглобина. Из них следует, что количество железа в пище должно в 5—10 раз превышать действительную физиологическую потребность. Ежедневно потребление 12 мг железа взрослыми и от 6 до 15 мг детьми различных возрастных групп является вполне достаточным.

32.7.2. Всасывание железа в кишечнике

Исследования, в которых было использовано радиоактивное ^{59}Fe , давно показали, что у больных анемией, вызванной недостатком железа, последнее всасывается из кишечника более эффективно, чем у здоровых. Однако если у здоровых животных путем кровопускания вызвать анемию, то только спустя некоторое время можно обнаружить увеличение эффективности всасывания Fe. Таким образом, в норме на уровне слизистой функционирует «блок» для всасывания железа; он не связан с состоянием анемии. Переход железа из содержимого кишечника в плазму регулируется механизмом, в котором участвует специальный переносчик *ферритин* (ферритиновый механизм). Ферритин первоначально был вы-

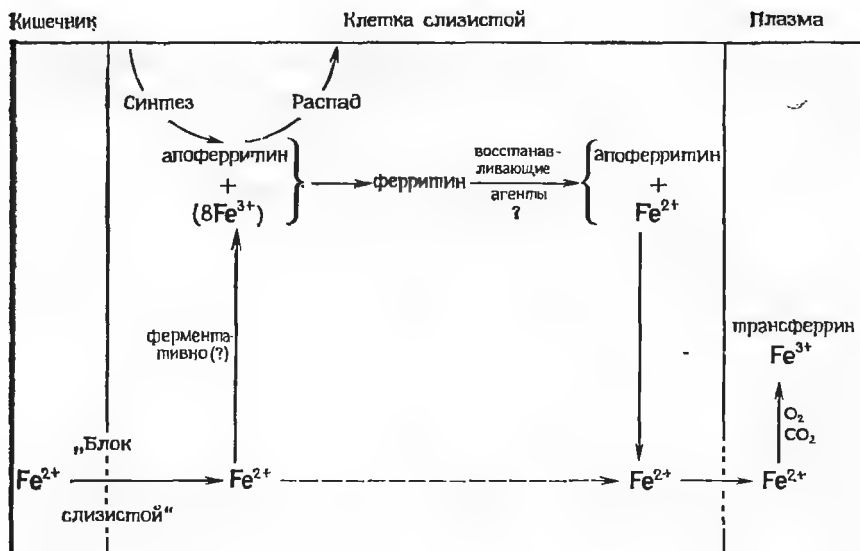


Рис. 32.10. Схема регуляции всасывания железа клеткой слизистой. Количество Fe^{2+} , проникающего в клетку, регулируется «блоком» слизистой, который зависит от уровня Fe^{2+} внутри клетки и (косвенно) от концентрации ферритина. Количество железа, уходящего из клетки, зависит от величины окислительно-восстановительного потенциала внутри клетки, который в свою очередь является функцией p_{O_2} крови. [Granick S., Physiol. Rev., 31, 497 (1951).]

делен из селезенки; он является белком, содержащим 23 масс.% железа. Апоферритин (M 450 000) состоит из 24 идентичных субъединиц; при взаимодействии апоферритина с гидроксидфосфатом железа (III) (примерный состав $[(\text{FeOOH})_8(\text{FeO}-\text{OPO}_3\text{H}_2)]$) образуется ферритин.

Слизистая кишечника голодавших морских свинок содержит лишь следы апоферритина. Однако через 4—5 ч после введения железа происходит 20—50-кратное увеличение количества ферритина, при этом используется вновь синтезированный клетками слизистой апоферритин; железо(II), поступающее в эпителиальную клетку слизистой, быстро окисляется до гидроксида железа(III), который соединяется с апоферритином.

В клетках слизистой под действием невыясненных факторов, благоприятных для восстановления Fe^{3+} в Fe^{2+} , происходит диссоциация ферритина, благодаря чему становится возможным всасывание дополнительных количеств железа из кишечника. Всасывание железа лимитируется связывающей способностью апоферритина. Ферритиновый механизм всасывания железа представлен на рис. 32.10.

32.7.3. Депо железа

Ферритин участвует также в другом процессе. Печень взрослого мужчины содержит приблизительно 700 мг железа, находящегося практически полностью в составе ферритина. После парентерального введения ^{59}Fe большая часть изотопа обнаруживается в печени в составе ферритина. Если количество парентерально введенного железа превышает емкость ферритинового депо, то избыток железа аккумулируется в печени в составе *гемосидерина*, являющегося нормальным компонентом большинства тканей и встречающегося в форме гранул большого размера, чем молекулы ферритина. Гранулы гемосидерина содержат до 37% железа (от сухой массы), нерастворимы в воде и отличаются от ферритина по электрофоретической подвижности. Полагают, что гранулы гемосидерина являются крупными агрегатами молекул ферритина с большим содержанием железа. Поскольку не имеется путей экскреции избытка железа, продолжительное введение железа ведет к аккумуляции гемосидерина в печени в количествах, достаточных, чтобы вызвать в конце концов повреждение органа. Такая картина наблюдалась у больных с апластической или гемолитической анемией, которым систематически в течение ряда лет переливали кровь.

В связи с отсутствием путей экскреции избытка железа эффективная регуляция всасывания железа из кишечника является весьма существенной для организма. Ни для одного другого пищевого компонента регуляция такого типа неизвестна.

32.7.4. Транспорт железа

Другим компонентом системы метаболизма железа является белок плазмы — *трансферрин* (разд. 29.2.4), который участвует в транспорте железа; его концентрация в крови составляет около 0,4 г/100 мл. При нормальном уровне плазменного железа (100 мкг/100 мл) трансферрин насыщен железом на 30%. По сравнению с другими белками плазмы трансферрин проявляет наибольшее родство к железу. Неспособность почек экскретировать железо, возможно, объясняется тем, что все железо плазмы крови связано с трансферрином, который не попадает в фильтрат почечных клубочков. Схема метаболизма железа приведена на рис. 32.11.

32.8. Лейкоциты

Два основных класса циркулирующих лейкоцитов, полиморфно-ядерные лейкоциты и лимфоциты, могут быть выделены из цельной крови при центрифугировании. Кроме того, лимфоциты легко

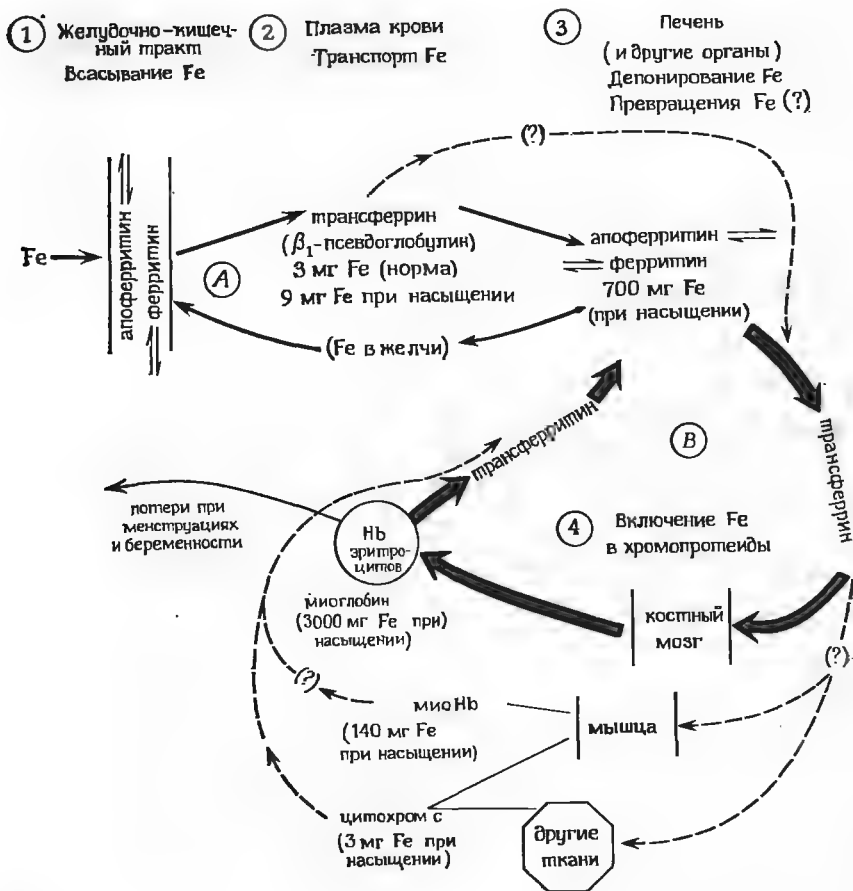


Рис. 32.11. Метаболизм железа. Циклическое перемещение железа представлено двумя стадиями. А — всасывание, транспорт, депонирование и экскреторный цикл; В — депонирование, транспорт и цикл утилизации. Обратите внимание на центральную роль печени в обоих циклах. [Drabkin D. L., *Physiol. Rev.*, 31, 345 (1951).]

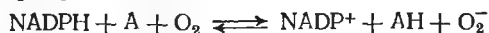
получить либо из лимфатического протока (с помощью канюли), либо из размельченных тканей, являющихся преимущественно лимфоцитарными по клеточной структуре, например из ткани тимуса; фракционирование лейкоцитов осуществляется путем центрифугирования в градиенте плотности. Полиморфноядерные лейкоциты могут быть получены также из перитонеальной жидкости (например, кроликов), накапливающейся после внутрибрюшного введения такого раздражающего средства, как минеральное масло.

Состав неорганических ионов у лейкоцитов необычен только в том отношении, что содержание цинка у них в 25 раз больше, чем у эритроцитов. В отличие от эритроцитов лейкоциты имеют организованные системы дыхательных и гликолитических ферментов.

Полиморфноядерные лейкоциты содержат гликоген, количество которого изменяется обратно пропорционально степени обеспеченности глюкозой. В период фагоцитоза у полиморфноядерных лейкоцитов наблюдается усиление гликолиза и значительное увеличение окисления глюкозы по фосфоглюконатному пути. Ускорение распада гликогена, связанное с фагоцитозом, по-видимому, происходит из-за повышения потребления глюкозо-6-фосфата; оно не сопровождается изменением активности ферментов, участвующих непосредственно в превращении гликогена. В лейкоцитах пациентов, страдающих болезнью Гирке (разд. 15.5.4), содержание гликогена в 5—6 раз больше, чем в норме.

Фагоцитирующие формы лейкоцитов, макрофаги, богаты различными гидролитическими ферментами, в том числе протейназами, локализованными в лизосомах (разд. 11.3.3.5). Фагоцитоз характеризуется не только усилением метаболизма глюкозы, но также активным протеолизом, в процессе которого происходит частичная деградация белковых антигенов. Фагоцитированный белок является обычно одним из компонентов, индуцирующих образование специфических антител лимфоидными клетками (разд. 30.1.2). В период фагоцитоза наблюдается также ускорение обновления фосфатидной кислоты и инозитсодержащих фосфоглицеридов. Ускорение обмена специфических фосфоглицеридов в период переноса частиц в фагоцитирующие клетки связано, вероятно, с участием кислых фосфатидов в функционировании мембран.

Поглощение бактерий лейкоцитами в процессе фагоцитоза сопровождается *вспышкой дыхания*, а именно увеличением потребления O_2 с образованием супероксидного иона (O_2^-). В свою очередь O_2^- также может проявлять антибактериальное действие. Вспышка дыхания сопровождается увеличением потока глюкозы по фосфоглюконатному пути (гл. 14), ведущему к образованию NADPH; далее в результате восстановления субстратов неустановленной природы (A) образуется O_2^- :



Предполагают, что ферменты, катализирующие образование O_2^- , находятся на наружной поверхности плазматической мембраны. Так, при инкубации лейкоцитов *in vitro* в среде появляется значительное количество O_2^- . Если, действительно, вакуоль, в которой оказывается поглощенная лейкоцитом бактерия, выстлана плазматической мембраной, то ферменты, окисляющие NADPH, оказываются около бактерий; в этой зоне возникает высокая локальная концентрация O_2^- , способствующая гибели бактерий. Спон-

танное образование пероксида водорода, который также оказывает бактерицидное действие, может происходить в результате неферментативного превращения реакционноспособной молекулы O_2^- при кислом pH вакуоли:



Цитоплазматические каталазы и супероксиддисмутазы лейкоцитов не могут проникать в вакуоль и разрушать O_2^- и H_2O_2 до того, пока бактерия не будет убита; они, однако, могут защищать сам лейкоцит от токсического действия O_2^- . Точный механизм бактерицидного действия O_2^- неизвестен; однако *in vitro* мощный окислитель O_2^- вызывает (неизвестным путем) нарушение структуры нуклеиновых кислот и полисахаридов и окисляет тиоловые группы в белках.

Особого внимания заслуживает роль лимфоцитов в иммунных процессах. Установлено, что лимфоидные клетки играют важную роль в синтезе белка и особенно в образовании антител (разд. 30.1.4). Нормальные лимфоциты содержат белок, идентичный γ -глобулину плазмы, а в лимфоцитах, полученных из лимфоидных структур иммунизированного животного, обнаружены антитела. Пассивный иммунитет может быть перенесен неиммунизированному реципиенту путем трансплантации лимфоцитов от предварительно иммунизированного животного. Трансплантация чужеродной ткани оказывается более эффективной в том случае, когда реципиент подвергался иммуносупрессивному воздействию (гормоны, лекарственные препараты, облучение), которое вызывает инволюцию лимфоидной ткани (*лимфоцитоллиз*).

Данные о том, что тимус является местом образования первых иммунокомпетентных клеток у новорожденного, указывают на вероятное участие гуморальных факторов, секретируемых тимусом, в иммунологических процессах. Роль тимуса как эндокринной железы и его иммунологическое значение рассматриваются в гл. 47; развитие иммунокомпетентных клеток в ответ на введение антигенов обсуждалось в гл. 30.

Исследование клеточных суспензий лимфоцитов *in vitro* показало, что у них функционирует гликолитический путь и в отсутствие экзогенного субстрата происходит значительное, постоянное эндогенное дыхание с RQ, указывающим на окисление жирных кислот. Лимфоциты и выделенные ядра лимфоцитов *in vitro* включают меченые предшественники в белки и нуклеиновые кислоты. Добавление физиологических доз (10^{-7} М) лимфоцитолитического стероида, например кортизола (гл. 45), к суспензии лимфоцитов *in vitro* повышает поступление из среды Ca^{2+} , однако ингибирует активный транспорт глюкозы и синтез АТР, а также включение предшественников в макромолекулярные внутриклеточные компоненты — белки и нуклеиновые кислоты. Повышение внутриклеточ-

ной $[Ca^{2+}]$ приводит к увеличению АТРазной активности. Под влиянием стероида уменьшается также активность ядерной РНК-полимеразы. Последний феномен не связан с интенсивностью продолжающегося синтеза белка; описанные же выше ингибиторные эффекты стероида на транспорт и включение низкомолекулярных предшественников в макромолекулярные компоненты, возможно, связаны с участием в этих процессах быстро обновляющегося ингибиторного белка.

Значительное внимание привлекает метаболизм нуклеиновых кислот лейкоцитов в связи с высокой скоростью обновления их ядерной РНК и высоким уровнем их пролиферативной активности *in vivo* как в нормальных условиях, так и при резко ускоренном лейкопоэзе. Эти процессы в высокой степени зависят от фолиевой кислоты, что связано с ее участием в биосинтезе пуринов (разд. 24.1.1). Уровень *дигидрофолатредуктазы*, участвующей в синтезе тимидиловой кислоты (разд. 24.1.7.1), весьма высок в лейкоцитах больных острым лейкозом и хроническим миелоидным лейкозом; в нормальных клетках и в клетках больных хроническим лимфолейкозом уровень активности низкий либо она вообще отсутствует. Этот фермент специфически ингибируется антагонистами фолиевой кислоты, которые оказывают действие уже при концентрациях порядка 10^{-8} М. Ряд препаратов, ингибирующих этот фермент и, следовательно, превращения фолиевой кислоты, используется в качестве терапевтических средств лечения некоторых типов рака (разд. 8.6).

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Boutwell T. H., Finch C. A.*, Iron Metabolism, Little, Brown and Company, Boston, 1962.
- Brown E. B., Aisen P., Fielding J. Critchon R. R.*, eds., Proteins of Iron Metabolism, Grune and Stratton, Inc., New York, 1977.
- Dittmer D. S.*, ed., Blood and Other Body Fluids, Federation of American Societies for Experimental Biology and Medicine, Washington, 1961.
- Elves M. W.*, The Lymphocytes, Lloyd-Luke, Ltd., London, 1966.
- Goldberg A., Brain M. C.*, eds., Recent Advances in Haematology, Churchill-Livingstone, Edinburgh and London, 1971.
- Gray C. H.*, Bile Pigments in Health and Disease, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1963.
- Harris J. W.*, The Red Cell: Production, Metabolism, Destruction: Normal and Abnormal, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1963.
- Jamieson G. A., Greenwalt T.*, eds., Red Cell Membrane Structure and Function, L. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1969.
- Krantz S. B., Jacobson L. O.*, Erythropoietin and the Regulation of Erythropoiesis, The University of Chicago Press, Chicago, 1970.
- Ramot B.*, ed., Red Cell Structure and Metabolism, Academic Press, Inc., New York, 1971.

- Stanbury J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson D. S.*, eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3d ed., pt. VIII, *Diseases of Porphyrin and Heme Metabolism*: pt. X, *Diseases Manifest Primarily in the Blood and Blood-forming Tissues*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- Surgenor D. M.*, ed., *The Red Blood Cell*, 2d ed., 2 vols., Academic Press, Inc., New York, 1974, 1975.
- Weed R. I., Jaffe E. R., Miescher P. A.*, *The Red Cell Membrane*, Grune and Stratton, Inc., New York, 1970.
- With T. K.*, *Bile Pigments: Chemical, Biological and Clinical Aspects*, Academic Press, Inc., New York, 1968.

Обзорные статьи

- Craddock C. G., Longmire R., McMillan R.*, Lymphocytes and the Immune Response, *New Engl. J. Med.*, 285, 324—331; 378—384, 1971.
- Dutton R. W.*, In Vitro Studies of Immunological Responses of Lymphoid Cells, *Adv. Immunol.*, 6, 253—336, 1967.
- Forth W., Rummel W.*, Iron Absorption, *Physiol. Rev.*, 53, 724—792 (1973).
- Granick S., Sassa S.*, δ -Aminolevulinic Acid Synthetase and the Control of Heme and Chlorophyll Synthesis, pp. 79—141, in H. J. Vogel, ed., *Metabolic Pathways*, 3d ed., vol. V, Academic Press, Inc., New York, 1971.
- Gurney C. W.*, Erythropoietin, *Adv. Metabol. Disord.*, 3, 279—304, 1968.
- Hoffman J. F.*, The Red Cell Membrane and the Transport of Sodium and Potassium, *Am. J. Med.*, 41, 666—698, 1966.
- Johnston R. B., Jr., Keele B. B., Jr., Misra H. A., Lehmeyer J. E., Webb I. S., Backner R. L., Rajagopalan K. V.*, The Role of Superoxide Anion Generation in Phagocytic Bacteriocidal Activity, *J. Clin. Invest.*, 55, 1356—1372 (1975).
- London I. M.*, The Metabolism of the Erythrocyte, *Harvey Lect.*, 56, 151—189, 1960—1961.
- Makman M. H., Nakagawa S., White A.*, Studies of the Mode of Action of Adrenal Steroids on Lymphocytes, *Recent Prog. Hormone Res.*, 23, 195—227, 1967.
- Marchesi V. T., Furthmayr H., Tomita M.*, The Red Blood Cell Membrane, *Annu. Rev. Biochem.*, 45, 667—698, 1976.
- Moore C. V.*, Iron Metabolism and Nutrition, *Harvey Lect.*, 55, 67—101, 1959—1960.
- Nicolson G. L.*, Transmembrane Control of the Receptors on Normal and Tumor Cells, I: Cytoplasmic Influence over Cell Surface Components, *Biochim. Biophys. Acta*, 457, 57—108, 1976.
- Riggs D. R.*, Homeostatic Regulatory Mechanisms of Hematopoiesis, *Annu. Rev. Physiol.*, 28, 39—56, 1966.
- Schmid R., McDonagh A. F.*, The Enzymatic Formation of Bilirubin, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 244, 533—552, 1975.
- Singer S. J.*, The Molecular Organization of Membranes, *Annu. Rev. Biochem.*, 43, 805—833, 1974.
- Watson C. J.*, The Problem of Porphyria: Some Facts and Questions, *New Engl. J. Med.*, 263, 1205—1215, 1960.

Глава 33

РЕГУЛЯЦИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО, ВОДНОГО И КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО БАЛАНСА

*Компартментализация биологических
жидкостей и их состав.*

Регуляция состава внеклеточной жидкости.

Метаболизм электролитов

Способность организма животных к поддержанию постоянства состава внеклеточной жидкости («внутренней среды», как впервые определил ее Клод Бернар) представляет собой одно из наиболее существенных достижений эволюции, поскольку, приобретая эту способность, он перестал зависеть от многих изменений внешней среды. Задачей настоящей главы является описание состава и функций внутри- и внеклеточных жидкостей и механизмов поддержания постоянства их состава.

33.1. Компартментализация жидкостей в организме

У взрослого человека количество жидкости, приблизительно равное 50% массы тела, локализовано в клетках, а внеклеточная жидкость, т. е. вся жидкость, не находящаяся внутри клеток, составляет примерно 25% массы тела. Внеклеточную жидкость можно разделить далее на несколько субкомпартментов. Наибольшими из них являются интерстициальная (межклеточная) жидкость, омывающая большинство клеток и составляющая 20% массы тела; плазма крови — переносчик веществ, при помощи которого осуществляются контакты между клетками и между клетками и внешней средой, на ее долю приходится почти 5% массы тела; относительно небольшие количества жидкости приходится на долю цереброспинальной и синовиальной жидкости, водянистой влаги, лимфы и т. д.

Принципы методов определения объема каждого из различных компартментов жидкости в основном одинаковы. Внутривенно вводится определенное количество какого-либо вещества, о котором известно, что оно почти исключительно распределяется в измеряемом компартменте жидкости. По истечении времени, достаточного

для равномерного распределения, отбирается проба плазмы крови и в ней определяется концентрация введенного вещества; общий объем определяемого компартмента рассчитывается по степени разведения, с учетом поправки на количество экскретированного вещества. *Общее количество воды* в организме можно определить после введения какого-либо вещества, которое распределяется во всей воде организма, т. е. свободно проходит через эндотелий капилляров, клеточные мембраны, гематоэнцефалический барьер и т. д., путем последующего определения этого вещества в любой доступной жидкости, например плазме крови или моче. Веществами, наилучшим образом отвечающими этому требованию, являются $^2\text{H}_2\text{O}$ и $^3\text{H}_2\text{O}$; однако при определении общего количества воды в организме с помощью этих соединений следует учитывать также вклад всех обменивающихся атомов водорода в органических веществах. Были использованы также и некоторые другие вещества, в частности антипирин.

Для определения *общего количества внеклеточной жидкости* требуется вещество, способное проходить через стенки капилляров, но не попадающее в клетки; желательно, чтобы это вещество выделялось почками относительно медленно. К соединениям, используемым для этой цели, относятся инулин, хлорид, сульфат и радиоактивный натрий. К сожалению, результаты таких определений не находятся в полном соответствии друг с другом, так как, например, большая молекула инулина не проникает в некоторые пространства, занимаемые внеклеточной жидкостью, с такой же легкостью, как небольшие ионы. Следовательно, использование небольших ионов, особенно хлорида, позволяет, по-видимому, определить объем внеклеточной жидкости более точно. Для определения *объема плазмы* внутривенно вводят какое-либо вещество, которое полностью задерживается внутри сосудов. Для этой цели были использованы некоторые красители, в частности синий Эванса, а также сывороточные белки, меченные ^{131}I . Объем клеточной жидкости определяется как разность между суммарным объемом воды в организме и суммарным объемом внеклеточной воды. Суммарный объем *интерстициальной жидкости* и всех *специализированных внеклеточных жидкостей* рассчитывается как разность между суммарными объемами внеклеточной жидкости и плазмы.

33.2. Состав жидкостей организма

На рис. 33.1 показан электролитный состав жидкостей организма; в качестве внутриклеточной жидкости приведена жидкость скелетной мышцы. В то время как основным внеклеточным катионом является Na^+ , главными внутриклеточными катионами служат

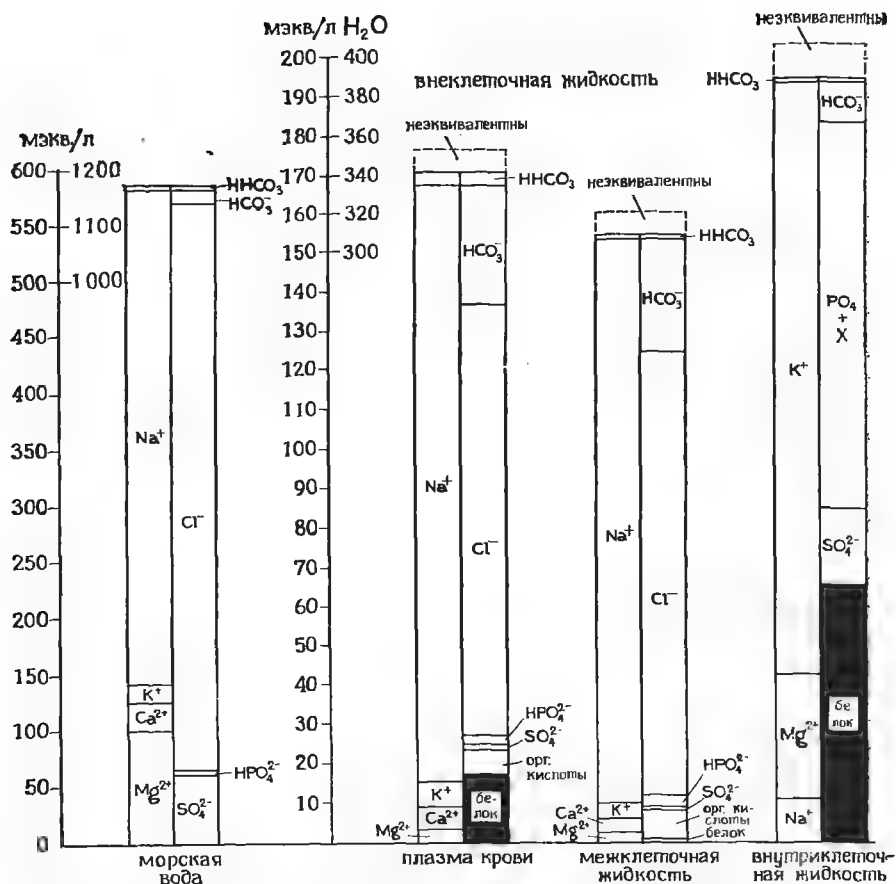


Рис. 33.1. Электролитный состав жидкостей организма. Общая величина $\text{PO}_4 + \text{X}$ (в составе клеточной жидкости) получена вычитанием суммы эквивалентов ($\text{SO}_4^{2-} + \text{HCO}_3^- + \text{белок}$) из полной суммы эквивалентов катионов. Для сравнения приведен состав морской воды. Для внутриклеточной жидкости взяты величины, характеризующие скелетную мышцу. [Gamble J. L., Chemical Anatomy, Physiology and Extracellular Fluid, 6th ed., Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1954.]

K^+ и Mg^{2+} ; вне клеток преобладают Cl^- и HCO_3^- , в то время как главными анионами клетки являются фосфаты, сульфат и белки.

Осмотическое давление внутри клетки должно быть одинаково с давлением в окружающей жидкости, поскольку клеточные мембраны свободно проницаемы для воды; они легко разрушаются при незначительных различиях в давлении. В этом отношении мембраны животных клеток оказываются в условиях, отличных от тех,

в которых находятся мембраны растительных и бактериальных клеток, имеющие прочные наружные стенки. Осмотическое давление, рассматриваемое здесь, — это давление, которое раствор будет оказывать на осмометр с мембраной, проницаемой исключительно для воды, в данном случае около 6000 мм рт. ст. В связи с тем что интерстициальная жидкость почти не содержит белков, а главные анионы и катионы являются одновалентными, высота колонки на диаграмме показывает не только молярные концентрации, но и осмоляльность. Эта величина представляет собой концентрацию осмотически активных частиц в растворе и определяется количеством таких частиц независимо от их массы, заряда или размера. Обычно в биологических жидкостях ее выражают в единицах, называемых миллиосмолями на килограмм воды (мосмоль/кг H_2O). Большой вклад в создание осмотического давления внутриклеточной жидкости вносят многие многовалентные частицы, такие, как Ca^{2+} , Mg^{2+} , белок и фосфаты. Однако, как указывалось выше, осмотическое давление зависит исключительно от общего количества частиц в растворе. Следовательно, концентрация электролитов внутри клетки, выраженная в миллиэквивалентах на литр (мэкв./л), значительно выше, чем снаружи. Это можно проиллюстрировать следующим образом.

Представим себе внеклеточную жидкость, содержащую исключительно $NaCl$, и внутриклеточную жидкость, содержащую исключительно K^+ и белок; представим себе далее, что каждая белковая частица несет четыре отрицательных заряда. Если бы каждый миллилитр внеклеточной жидкости содержал 50 ионов Na^+ и 50 ионов Cl^- , каков был бы состав внутриклеточной жидкости в состоянии осмотического равновесия? Так как внеклеточная жидкость содержит 100 частиц/мл, то и внутриклеточная жидкость должна также содержать 100 частиц/мл. Это возможно только в том случае, если внутриклеточная жидкость содержит 80 ионов K^+ и 20 молекул белка на миллилитр. Тогда концентрация неорганических катионов внутри клеток, выраженная в миллиэквивалентах на литр, составит $\frac{8}{5}$ по отношению к соответствующей величине для внеклеточной жидкости. Это преувеличение, но оно помогает понять наблюдаемые различия в высотах колонок, изображенных на диаграмме. Поскольку концентрация белков в плазме является промежуточной между их концентрациями в клетках и во внеклеточной жидкости, плазма по концентрации электролитов в ней занимает промежуточное положение.

Состав внутриклеточной жидкости, приведенный на рис. 33.1, является средним для клеток в целом. Хотя приведенные величины могут быть справедливы для общего содержания компонентов в какой-либо индивидуальной клетке, внутри этой клетки, вероятно, имеются субкомпарменты, содержащие необычные концентрации того или иного из компонентов клетки; это может быть обуслов-

лено различиями в связывающих свойствах определенных белковых молекул, а также специфическими, избирательными механизмами транспорта.

Уже отмечалось, что состав внеклеточной жидкости сходен с составом морской воды в предкембрийскую эпоху, когда появились животные с замкнутой системой кровообращения. Соленость моря продолжала возрастать, тогда как состав внеклеточной жидкости остался постоянным. Для сравнения на рис. 33.1 показан состав современной морской воды. Плазму можно рассматривать как особый субкомпаратмент внеклеточной жидкости, отличающийся только наличием белков, которые не могут диффундировать через эндотелий капилляров. Следовательно, электролитный состав плазмы также должен несколько отличаться от состава интерстициальной жидкости, как это следует из равновесия Гиббса — Доннана.

Электролитный состав внутриклеточной жидкости нельзя точно определить, но его можно рассчитать. Например, животному сначала вводят известное количество сульфата натрия; через несколько минут отбирают пробы плазмы и мышцы и анализируют их на содержание сульфата, Na^+ , K^+ и Cl^- . Концентрацию сульфата в плазме и в интерстициальной жидкости полагают одинаковой, так что общее количество сульфата в образце ткани позволяет рассчитать объем внеклеточной жидкости в нем. Зная эту величину и концентрацию Na^+ , K^+ и Cl^- в плазме, можно далее рассчитать внеклеточное содержание Na^+ , K^+ и Cl^- в образце ткани. Вычитая величины внеклеточных концентраций Na^+ , K^+ и Cl^- из общих концентраций рассматриваемых ионов в данной ткани, находят внутриклеточную концентрацию ионов. Очевидно, что в этой методике имеется много источников ошибок. Для определения количества и распределения этих трех ионов (Na^+ , K^+ , Cl^-) применяли также метод изотопного разведения. Самое удивительное в информации, полученной с помощью этого метода, состоит в том, что общее содержание натрия в организме больше, чем содержание обменяемого натрия; это обусловлено натрием, находящимся в костях. Если учесть количество этих ионов, которые находятся в матриксе кости, но легко «обмениваются» с ионами плазмы, то следует прийти к заключению, что внутриклеточная концентрация составляет не более 20 мэкв./л.

Из рис. 33.1 видно, что электролитный состав внутриклеточной жидкости значительно отличается от состава окружающей интерстициальной жидкости. Это различие отражает функционирование процессов активного транспорта, избирательную проницаемость клеточных мембран и клеточный метаболизм. Ряд аспектов процессов транспорта, в частности некоторые наиболее изученные вопросы, относящиеся к регуляции транспорта Na^+ и K^+ , а также некоторых органических молекул, например глюкозы и аминокислот, обсуждались выше (разд. 11.3.2).

Однако неодинаковое распределение между внутри- и внеклеточными компартментами других ионов и молекул в большинстве случаев остается необъясненным. Распределение Cl^- и HCO_3^- обусловлено, по-видимому, обычными электрохимическими явлениями, и концентрации этих анионов устанавливаются в соответствии с концентрацией катионов. Фосфат, однако, накапливается внутри клетки за счет неизвестного активного процесса; имеется также значительный градиент концентрации сульфата. Согласно существующим представлениям, основанным частично на результатах, полученных при исследовании микроорганизмов, эти анионы также активно транспортируются против градиента концентрации за счет механизмов, подобных тем, которые установлены для других ионов и молекул (разд. 11.3.2).

33.3. Регуляция состава и объема внеклеточной жидкости

Интерес к внеклеточной жидкости обусловлен в значительной мере тем, что с ней связаны причины многих серьезных нарушений распределения электролитов и жидкости; даже в тех случаях, когда первичное нарушение происходит во внутриклеточной жидкости, вторичные изменения, происходящие во внеклеточной жидкости, легко доступны для исследования.

33.3.1. Суточная потребность в воде и электролитах

В обычных условиях неизбежная суточная потеря воды нормальным взрослым человеком составляет приблизительно 1500 мл. Из них около 600 мл теряется через кожу в виде пота (разд. 34.8), 400 мл — с выдыхаемым воздухом и 500 мл с мочой. При потреблении воды в количестве, превышающем 1500 мл, избыток ее выделяется с мочой. Если же потребление воды меньше, чем необходимые 1500 мл, дефицит может покрываться за счет общей воды организма. Поскольку при окислении количества глюкозы и липидов, обеспечивающего необходимые 2000 ккал/сут, образуется примерно 300 мл воды, размер обязательного поступления воды должен составлять примерно 1200 мл/сут.

В то же время в нормальных условиях не наблюдается эквивалентности поступления и выхода Na^+ или Cl^- . На диете, лишенной Na^+ и Cl^- , взрослые люди теряют эти ионы с мочой только в течение нескольких дней, в последующие дни моча фактически не содержит Na^+ и Cl^- , при этом все другие показатели ее остаются постоянными. Поступающие с обычным рационом 100—200 мэкв. Na^+ и Cl^- в сутки выделяются с мочой (за исключением небольших количеств, содержащихся в поте и кале). При отсут-

ствии K^+ в пище с мочой в течение нескольких дней выделяется приблизительно 40—60 мэкв. K^+ /сут, после чего потери калия с мочой уменьшаются до 10 мэкв./сут.

При рассмотрении нарушений, происходящих во внеклеточной жидкости, следует остановиться на регуляции следующих параметров: 1) осмотического давления, 2) объема, 3) состава и 4) pH.

33.3.2. Регуляция осмотического давления

Организм не может долго переносить существенных изменений нормального осмотического давления внутриклеточной жидкости; как повышение, так и понижение осмотического давления приводят к необратимым и летальным изменениям в центральной нервной системе. Однако не существует механизма прямой регуляции осмотического давления содержимого клетки; это давление в любой момент находится в осмотическом равновесии с давлением во внеклеточной жидкости. В последней осмотическое давление регулируется одним из наиболее сложных гомеостатических механизмов животного, который, как и все гомеостатические механизмы, действует при участии ряда систем обратной связи. Почка взрослого человека может выделять мочу с колебаниями концентрации NaCl от 0 до 340 ммоль/л; концентрация соли в моче в любой данный момент определяется влиянием на почку двух гормонов (гл. 35). Антидиуретическое действие вазопрессина, секретруемого нейрогипофизом (гл. 48), увеличивает обратное всасывание воды; многие факторы (в том числе нарушения кровообращения и гемодинамики), а также гормон альдостерон (гл. 45), образующийся в коре надпочечников, стимулируют обратное всасывание Na^+ . На уровень этих двух гормонов в кровяном русле влияют в свою очередь осмотическое давление и $[Na^+]$ во внеклеточной жидкости. Вследствие этого при пониженной концентрации соли в плазме (что является следствием понижения концентрации соли во внеклеточной жидкости) почка выделяет разбавленную (гипотоническую) мочу, а при повышенной концентрации соли — концентрированную (гипертоническую) мочу. Кроме того, потребление воды регулируется механизмом жажды, который срабатывает при малейшем увеличении осмотического давления внеклеточной жидкости. Образование вазопрессина и ощущение жажды иницируются осморцепторами гипоталамуса (гл. 48).

33.3.3. Регуляция объема внеклеточной жидкости

Это один из наименее изученных аспектов метаболизма электролитов и жидкостей. Из рассматриваемых здесь четырех параметров, а именно осмотического давления, объема, состава и pH

у здоровых людей наибольшим изменениям подвергается объем. Это делает диагностическое значение определения объемов внеклеточной жидкости и плазмы относительно невысоким, кроме тех исключительных случаев, когда эти определения были проведены у того же пациента до заболевания.

Белки плазмы имеют решающее значение для регуляции распределения жидкости между интерстициальной жидкостью и плазмой (гл. 34). Объем плазмы зависит от общего количества всех циркулирующих белков, особенно альбумина. Выраженная белковая недостаточность приводит к уменьшению не только концентрации сывороточного альбумина, но и объема плазмы. После удаления части плазмы или цельной крови происходит поступление интерстициальной жидкости в сосудистое русло и наблюдается временное снижение концентрации сывороточных белков. Введение концентрированного раствора альбумина приводит к временному увеличению объема плазмы.

Объем внеклеточной жидкости зависит от общего количества натрия в организме. Почка, которая быстро реагирует на незначительные изменения концентрации многих электролитов или рН, относительно нечувствительна к изменениям объема внеклеточной жидкости. Диурез, наступающий после введения изотонического раствора NaCl, может сохраняться в течение нескольких дней; этого не наблюдается после введения воды. Если же из рациона удалить натрий, он быстро исчезает из мочи и удерживается в организме с таким количеством воды, которого достаточно для поддержания изотонического состояния, а следовательно, и соответствующего объема внеклеточной жидкости. Поскольку почечные механизмы обеспечивают компенсацию неблагоприятных изменений рН, осмотического давления или состава внеклеточной жидкости, то именно сохранение ее объема оказывается важнейшей задачей. Однако факторы, участвующие в регуляции общего объема внеклеточной жидкости почками, еще не полностью выяснены.

Связь объема внеклеточной жидкости с общим количеством доступного натрия проявляется в том, что при увеличении объема в плазме появляется полипептид, не являющийся вазопрессином; этот полипептид был назван *третьим фактором* или *натрий-уретическим гормоном*. Увеличение объема внеклеточной жидкости при вливании солевого раствора приводит к значительному возрастанию выделения натрия, которое не зависит от скорости клубочковой фильтрации и от скорости секреции двух гормонов, регулирующих солевой и водный обмен, а именно альдостерона и вазопрессина соответственно. По-видимому, этот третий фактор оказывает непосредственное влияние на скорость обратного всасывания натрия в почечных канальцах (см. ниже).

33.3.4. Нарушения электролитного и водного обмена

Если с целью упрощения вопроса временно пренебречь изменениями рН и состава, то следует рассмотреть шесть возможных состояний, при которых происходит изменение осмотического давления и объема внеклеточной жидкости. Они приведены в табл. 33.1. Каждое из них можно легко воспроизвести в лаборатории, и каждое наблюдалось в клинике. Однако во многих клинических ситуациях проявляются признаки двух или более из этих состояний, которые будут рассмотрены ниже.

33.3.4.1. Гипотоническое увеличение объема

Накопление воды без эквивалентного количества соли происходит иногда при введении больших количеств бессолевых жидкостей (например, раствора глюкозы) больным с нарушенной функцией почек. Накапливающаяся вода за счет осмоса распределяется

Таблица 33.1
Изменения объема и состава жидкостей тела^а

Изменение объема во внеклеточной жидкости	Объем		Плазма, [Na ⁺]	Гематокрит, белки плазмы	Экскреция с мочой ^б	
	внутри- клеточный	внеклеточный			Na ⁺	H ₂ O
Гипотоническое увеличение	↑	↑	↓	↓	↓	↑
Изотоническое увеличение	—	↑	—	↓	↑	↑
Гипертоническое увеличение	↓	↑	↑	↓	↑	↑
Гипотоническое уменьшение	↑	↓	↓	↑	↓	↑
Изотоническое уменьшение	—	↓	—	↑	↓	↓
Гипертоническое уменьшение	↓	↓	↑	↑	↑	↓

^а Данные взяты из книги: *Welf L. G., Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium*, 2d ed., Little, Brown and Company, Boston, 1959.

Обозначения: ↑ увеличение, ↓ уменьшение.

^б В двух последних колонках, показывающих природу ответа почки, имеется в виду первоначальная реакция нормальной почки на стимул, создаваемый суммой ситуаций, приведенных в левых колонках. В случае нарушения функции почек последние две колонки неприменимы.

по всем компартментам биологических жидкостей в организме. Этот процесс затрагивает клетки центральной нервной системы; в результате могут наблюдаться судороги («водное отравление») и даже летальный исход.

33.3.4.2. Изотоническое увеличение объема

Накопление воды и соли (без нарушения изотоничности) увеличивает объем внеклеточной жидкости; объем или состав внутриклеточной жидкости при этом не изменяется. Жидкость распределяется между интерстициальным компартментом и плазмой, снижая тем самым концентрацию белков плазмы и гематокрит; при этом состоянии могут появляться пальпируемые отеки конечностей и отек легких; последний иногда оказывается серьезным осложнением после парентерального введения жидкости с терапевтическими целями.

33.3.4.3. Гипертоническое увеличение объема

Накопление или задержка натрия приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости. Если, однако, накопление натрия не сопровождается задержкой эквивалентного количества воды, то внеклеточная жидкость оказывается гипертонической, и вода переходит из клеток во внеклеточное пространство до тех пор, пока не будет достигнуто осмотическое равновесие. Следовательно, объем внеклеточной жидкости будет увеличиваться за счет внутриклеточной жидкости. Это редкое состояние, оно возникает, в частности, при употреблении морской воды, что может привести к драматическим последствиям, как показано на рис. 33.2. Отметим, что морская вода содержит вдвое больше натрия, чем самая концентрированная моча, секретируемая почками здорового взрослого человека. Если это состояние оказывается продолжительным, то может наступить летальный исход из-за повреждения центральной нервной системы.

33.3.4.4. Гипотоническое уменьшение объема

Это состояние возникает, когда потеря организмом соли не сопровождается выделением эквивалентного количества воды. Ряд подобных состояний встречается в клинической практике, в частности при недостаточности коры надпочечников (гл. 45). В этом случае нормальная регуляция выделения натрия почками утрачивается, и концентрация соли в моче оказывается высокой. Вода, которая задерживается, распределяется по всем компартментам

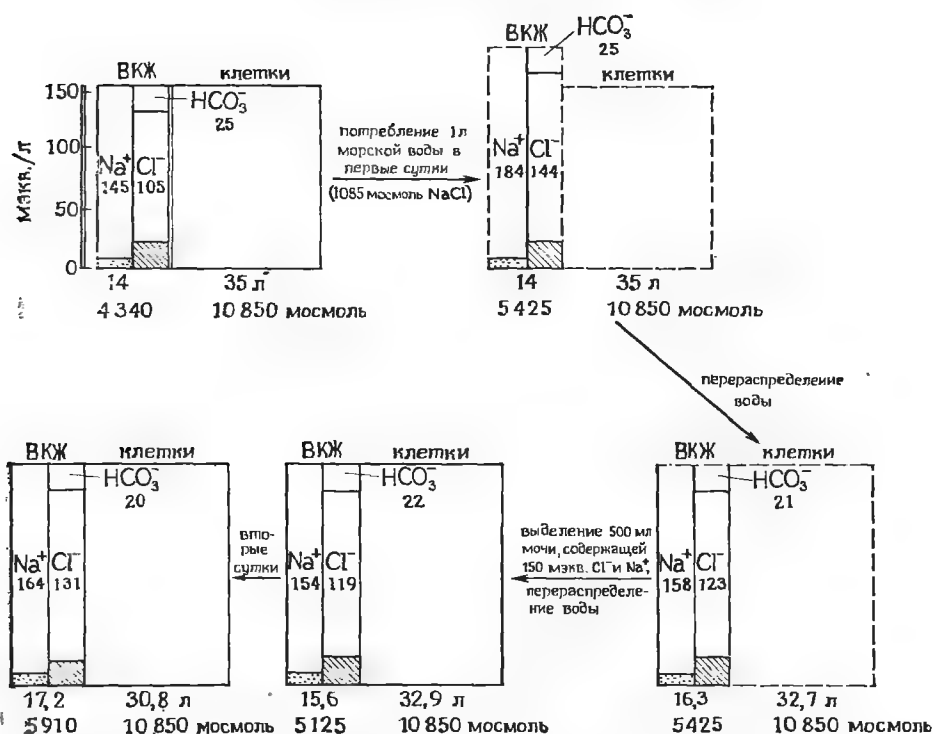


Рис. 33.2. Гипертоническое увеличение объема внеклеточной жидкости. Влияние потребления морской воды. Для внеклеточной жидкости (ВКЖ) приведен состав плазмы. Представлены только объем и осмолярное содержание клеточных электролитов. Пунктиром обозначены гипотетические состояния, которые реально не достигаются; они показывают необходимость перераспределения воды и объем работы, который необходимо выполнить почкам. Последний по схеме квадрат (нижний левый) построен, исходя из допущения, что на вторые сутки был принят еще 1 л морской воды. Обратите внимание на увеличение объема внеклеточной жидкости за счет внутриклеточной.

жидкости; клетки увеличиваются в объеме. Однако наиболее серьезными являются последствия, которые связаны с уменьшением объема плазмы; они будут рассмотрены ниже.

33.3.4.5. Изотоническое уменьшение объема

Это наиболее часто встречающееся из рассматриваемых состояний. Поскольку, в норме, выделение натрия не является обязательным, изотоническое уменьшение объема, подобно гипотоническому уменьшению, может наблюдаться только при аномально больших потерях натрия организмом, чаще всего с продуктами секретиции желез желудочно-кишечного тракта. Фактически эти сек-

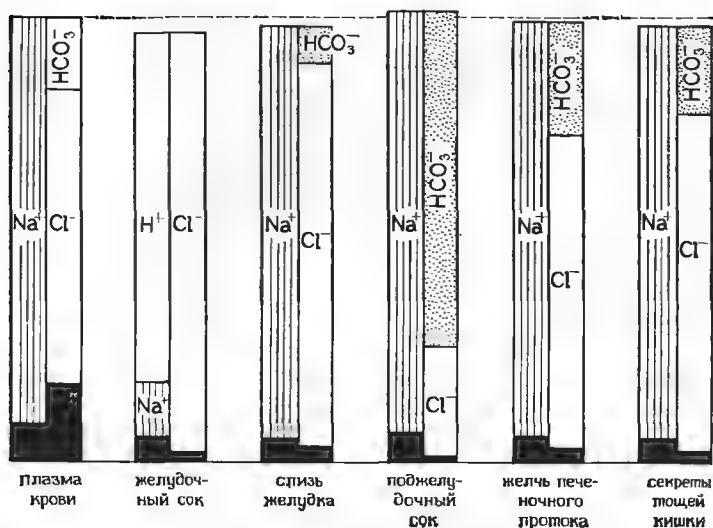


Рис. 33.3. Электролитный состав секретов желудочно-кишечного тракта. [Gamble J. L., Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, 5th ed., Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1950.]

реты являются изотоническими с плазмой (рис. 33.3). Более того, как видно из табл. 33.2, суточный объем этих секретов составляет 65% по отношению к объему всей внеклеточной жидкости, и продолжительные потери этих секретов быстро приводят к серьезным последствиям. Поскольку все эти жидкости являются

Таблица 33.2

Суточный объем пищеварительных секретов
у взрослого человека

Секрет	Объем, мл
Слюна	1 500
Желудочный секрет	2 500
Желчь	500
Поджелудочный сок	700
Кишечный секрет	3 000
Сумма	8 200
Плазма	3 500
Суммарная внеклеточная жидкость	14 000

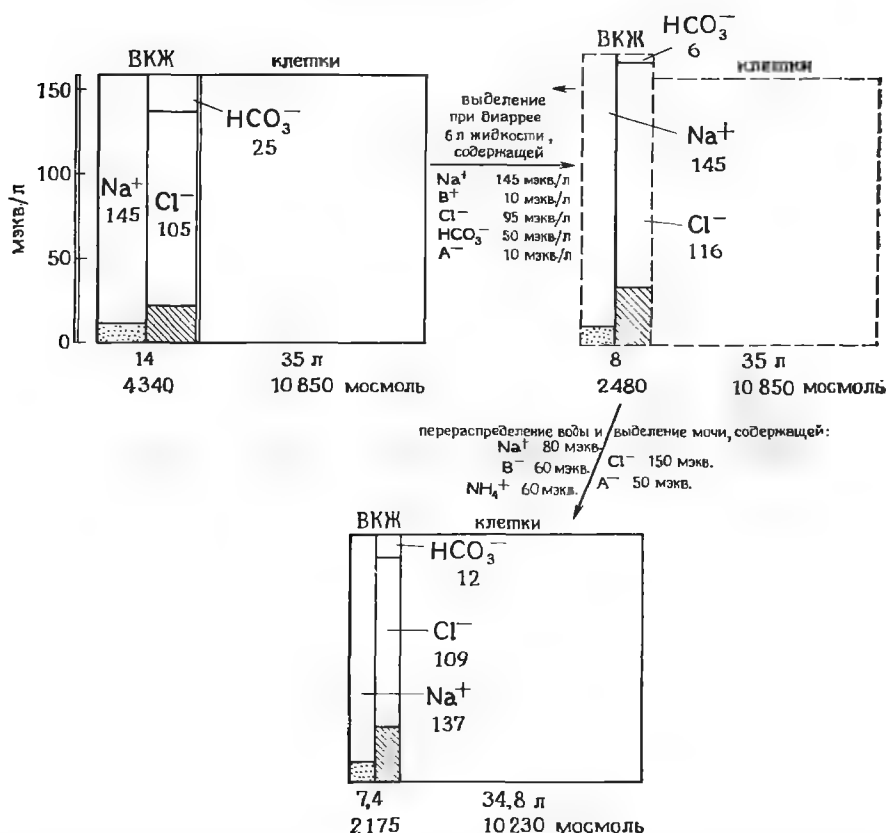


Рис. 33.4. Изотоническое уменьшение объема внеклеточной жидкости. Влияние сильной диарреи на объем и электролитный состав жидкостей организма. Для внеклеточной жидкости (ВКЖ) приведен состав плазмы. Показанные изменения происходят на протяжении 3—4 сут. Обратите внимание на значительное уменьшение объема внеклеточной жидкости и относительно незначительное изменение объема клеток при достаточном потреблении воды. Пунктиром обозначены гипотетические состояния, которые реально никогда не достигаются; показано, что произошло бы, если не осуществлялось перераспределение воды и выделение мочи. Конечный состав внеклеточной жидкости определяется задержкой воды и частичным обменом Na^+ и K^+ через клеточные мембраны. V^+ представляет сумму катионов (кроме Na^+ и NH_4^+); A^- представляет сумму анионов (кроме Cl^-).

изотоническими, их потеря не ведет к изменению внутриклеточного объема, а вся потеря жидкости должна происходить за счет внеклеточной жидкости, которая соответственно уменьшается в объеме.

В норме соотношение объемов интерстициальной жидкости и плазмы составляет 3:1; при изотоническом уменьшении объема

в связи с возрастанием эффективного осмотического давления белков плазмы потеря жидкости происходит в возрастающей степени за счет интерстициальной жидкости. Клинические признаки такого состояния, часто называемого *дегидратацией*, в значительной степени обусловлены сердечно-сосудистыми нарушениями, возникающими в связи с уменьшением объема плазмы. Даже если выводятся, казалось бы, адекватные объемы мочи, может иметь место недостаточность почек, о чем свидетельствует увеличение концентрации небелкового азота в крови. Обычная ответная реакция почек заключается в экскреции минимальных объемов мочи; однако без поступления соли и воды извне объем внеклеточной жидкости не может быть восстановлен. Олигурия переходит в анурию, и в конце концов у больного может развиться коматозное состояние и наступить летальный исход вследствие коллапса. На рис. 33.4 показаны изменения компартментов жидкости и электролитов при изотоническом уменьшении объема, возникшем в результате сильной диареи.

33.3.4.6. Гипертоническое уменьшение объема

Потеря воды, не сопровождающаяся изотонической потерей натрия, приводит к уменьшению как клеточного, так и внеклеточного компартментов жидкости. Такое состояние может возникать во всех тех случаях, когда неизбежная потеря воды не восполняется: у людей, не имеющих доступа к воде; у больных старческим бессилием, которые неспособны самостоятельно питаться; у оставленных без ухода больных, которые не реагируют на нормальное ощущение жажды; после аномально большого выделения пота, не компенсированного адекватным потреблением воды; у лиц с сахарным или сахарным диабетом, которые теряют с мочой большие количества воды, не компенсируемые ее соответствующим потреблением. Поскольку в норме соотношение объемов внеклеточного и внутриклеточного компартментов жидкости равно 1:2,5, потеря воды происходит главным образом за счет внутриклеточного компартмента, при этом осмотическое давление в обоих пространствах возрастает в одинаковой степени. До появления серьезных нарушений функций, обусловленных уменьшением объема плазмы, доминирующим проявлением этого синдрома могут быть изменения в центральной нервной системе, как это происходит при гипертоническом увеличении объема.

На практике случаи, когда одно из рассмотренных шести состояний проявляется в чистом виде, встречаются редко. Так, например, хотя диарея или рвота могут приводить к изотоническому уменьшению объема, пациент может оказаться не в состоянии потреблять воду в количестве, достаточном для восполнения происходящих потерь воды, в результате чего развивается гипертони-

ческое уменьшение объема. Обычные жизненные ситуации не вызывают значительных изменений баланса жидкостей организма благодаря функционированию механизмов компенсации; в отсутствие компенсации эти воздействия могли бы привести к развитию одного из шести описанных выше состояний. Тот факт, что концентрация Na^+ и объем внеклеточной жидкости сохраняют столь замечательное постоянство, является свидетельством эффективности гомеостатических механизмов и функционирования почек.

33.3.5. Регуляция рН жидкостей организма; буферные системы

Значение внутриклеточного рН может варьировать от 4,5 в клетках предстательной железы до примерно 8,5 в остеобластах. Величина $[\text{HCO}_3^-]$ в межклеточной жидкости несколько выше, чем в плазме, как и следовало ожидать, исходя из представлений о равновесии (разд. 29.2.2.2). Однако определения с помощью микроэлектродов показывают, что рН в межклеточной жидкости ниже, чем в плазме венозной крови.

Удобно представить состав внеклеточной жидкости следующим образом. Рассмотрим раствор, содержащий смесь кислот (HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 , белки и т. д.), к которому добавлен другой раствор, содержащий NaOH , KOH и т. д. При этом общее количество щелочи (выраженное в эквивалентах) превышает общее количество кислоты. После смешивания раствор приводят в равновесие со смесью газов, содержащей CO_2 , парциальное давление которого составляет 40 мм рт. ст.; давление CO_2 поддерживают на этом уровне, обеспечивая тем самым постоянство $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ в среде. В этих условиях образуется количество HCO_3^- , равное разности между количествами щелочи и кислоты в исходных растворах. Такая концентрация иона HCO_3^- (в нормальной внеклеточной жидкости она составляет около 25 мэкв.) является мерой количества щелочи, оказывающейся доступной для реакции с добавляемыми сильными кислотами.

Главным буфером внеклеточной жидкости служит система $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$. Это обусловлено многими причинами: 1) во внеклеточной жидкости присутствует значительно больше HCO_3^- , чем любого другого буферного соединения; 2) поступление CO_2 не ограничено; 3) физиологические механизмы, поддерживая нормальную величину рН внеклеточной жидкости, регулируют в ней концентрации либо HCO_3^- , либо CO_2 ; 4) буферная система $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ функционирует вместе с системой Hb , как описано в гл. 31. Как и у всех буферных систем, рН зависит не от абсолютных концентраций компонентов буфера, а от их соотношения (в соответствии с уравнением Хендерсона — Хассельбаха). Поскольку $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ определяется только давлением CO_2 в альвеолярной газовой смеси и на нее не влияет добавление щелочи или кислоты, рассматри-

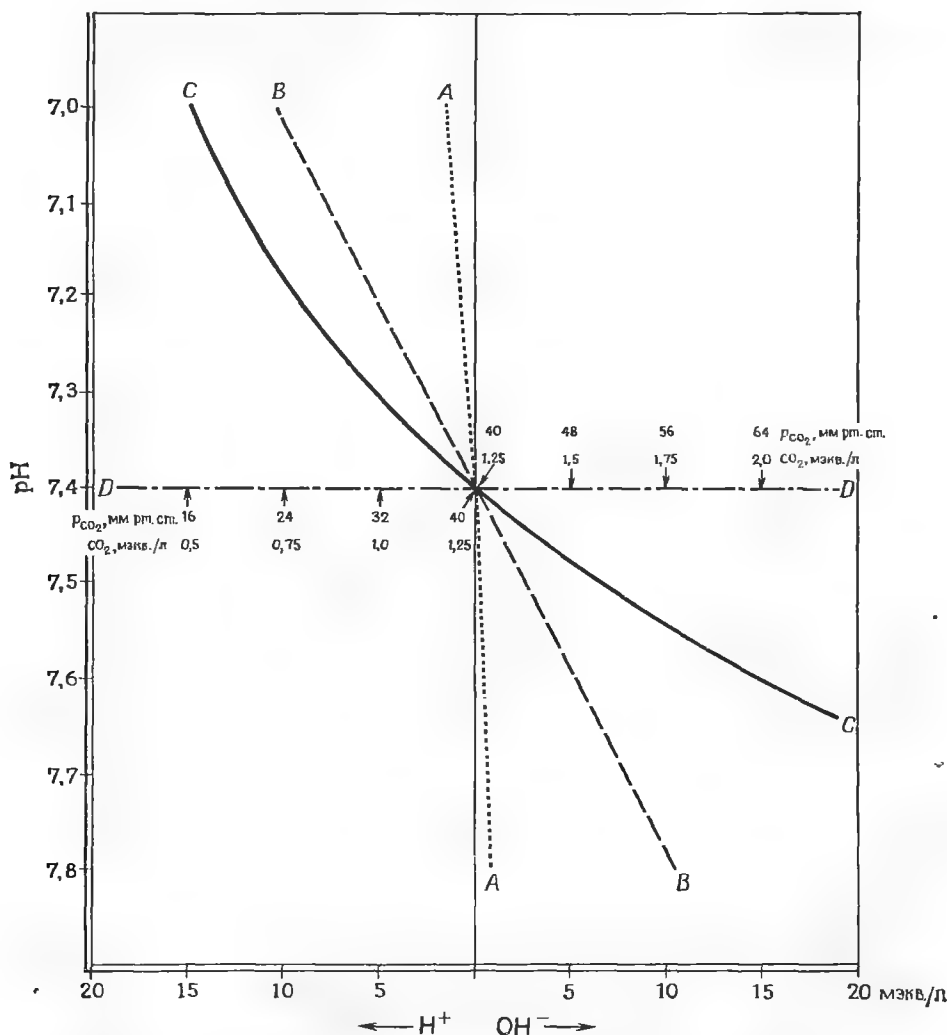


Рис. 33.5. Сравнение способности буфера $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ и других буферов поддерживать pH 7,4. В исходном состоянии каждый буфер находится при pH 7,4, затем 1 л буфера титруют кислотой или щелочью, как указано. Кривая A — буферная система с pK 6,1. При pH 7,4 $[\text{A}^-]$ составляет 25 мэкв./л, а $[\text{HA}]$ — 1,25 мэкв./л. Кривая B — буферная система с pK 7,4. При pH 7,4 $[\text{A}^-]$ и $[\text{HA}]$ составляют 25 мэкв./л. Кривая C — буферная система с pK 6,1, одним из компонентов которой (HA) является газ. Титрование осуществляется в условиях неограниченного поступления газа при парциальном давлении, достаточном для поддержания $[\text{HA}] = 1,25$ мэкв./л. Кривая D построена при допущении, что HA для системы, представленной кривой C, является H_2CO_3 ; показано, какие изменения P_{CO_2} в газовой фазе необходимы для поддержания постоянного pH, несмотря на добавление кислоты или щелочи.

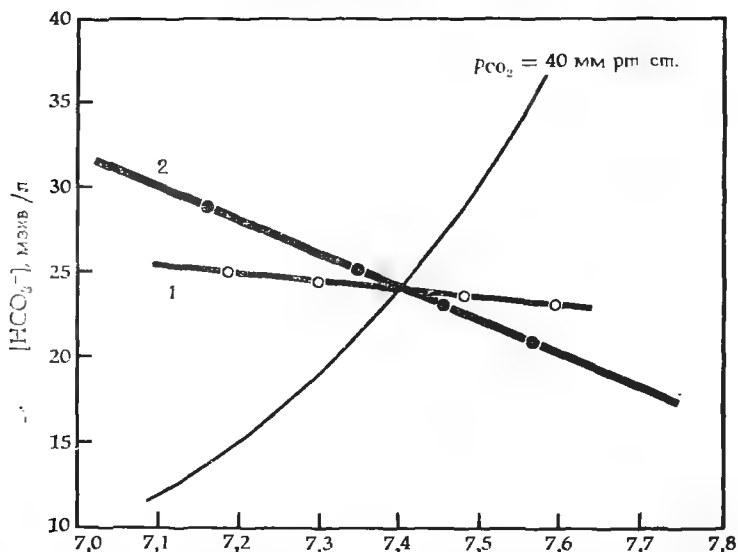


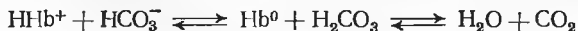
Рис. 33.6. Влияние напряжения CO_2 на pH и $[HCO_3^-]$ отделенной плазмы (1) и истинной плазмы (2). Тонкая линия является изобарой для $p_{CO_2} = 40$ мм рт. ст.; при таком парциальном давлении и $[HCO_3^-] = 15$ мэкв./л pH равно 7,2. Точки слева лежат на изобарах, соответствующих увеличенному p_{CO_2} , точки справа — на изобарах, соответствующих снижению p_{CO_2} . [Davenport H. W., The ABC of Acid-Base Chemistry, 6th ed., University of Chicago Press, Chicago, 1974, p. 52.]

ваемая буферная система значительно более эффективно поддерживает pH 7,4, чем обычные буферы, используемые в лаборатории. Это видно на приведенных графиках (рис. 33.5). Кривая *В* характеризует поведение буфера с pK_a 7,4. Кривая *А* показывает, что буфер, содержащий нелетучую кислоту с pK_a 6,1, является не подходящим для поддержания pH 7,4. Кривая *С* демонстрирует превосходство буферной системы, основанной на кислоте, которая образуется из поступающего в неограниченном количестве газа и количество которой фиксировано парциальным давлением газа. Если $[H_2CO_3]$ фиксирована напряжением газа, которое эквивалентно характерному для крови в норме, то система HCO_3^-/H_2CO_3 с соотношением компонентов, равным 20, оказывается более эффективной при pH 7,4, чем она была бы при pH, равном pK , т. е. при pH=6,1, поскольку HCO_3^- был истощен при этом pH за счет добавления 1,25 мэкв. кислоты/л; добавление такого же количества щелочи приводило бы к увеличению pH на 0,3 единицы.

Буферная эффективность системы HCO_3^-/H_2CO_3 еще больше возрастает в присутствии эритроцитов. Это иллюстрирует рис. 33.6,

на котором приведены результаты уравнивания двух растворов при различном напряжении CO_2 . Этими растворами являются: 1) плазма, которая была отделена от клеток, а затем уравновешена (отделенная плазма), и 2) плазма, тщательно отделенная от клеток после уравнивания цельной крови при указанном напряжении CO_2 (истинная плазма). В отделенной плазме при увеличении напряжения CO_2 последний растворяется, и pH снижается за счет вновь образованной H_2CO_3 , как и предсказывает уравнение Хендерсона — Хассельбаха. При этом измеримого увеличения $[\text{HCO}_3^-]$ не происходит. Кривая, характеризующая отделенную плазму, лишь незначительно отличается от кривой, получаемой в тех же экспериментальных условиях для раствора NaHCO_3 в воде. Эти отличия связаны с присутствием в плазме других буферов, в частности белков и фосфатов; плазма является несколько лучшим буфером, чем водный раствор HCO_3^- . Поведение же «истинной» плазмы значительно отличается. При увеличении p_{CO_2} происходит не только увеличение $[\text{H}_2\text{CO}_3]$, но и существенное возрастание $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме, так что pH не снижается столь сильно, как в предыдущих случаях. При снижении p_{CO_2} ниже нормы концентрация HCO_3^- в истинной плазме также снижается, предотвращая тем самым ожидаемое увеличение pH.

Влияние эритроцитов на общее содержание CO_2 в плазме при различных напряжениях CO_2 было рассмотрено в гл. 31. При диффузии CO_2 внутрь клеток H_2CO_3 реагирует с Hb, образуя HCO_3^- , который затем поступает в плазму в обмен на Cl^- . Этот процесс не связан с дезоксигенированием HbO_2 ; он, однако, осуществляется быстрее и еще более эффективно компенсирует изменения pH, если одновременно происходит дезоксигенирование. При снижении напряжения CO_2 этот процесс идет в обратном направлении, следствием чего является уменьшение $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме. Только в присутствии эритроцитов при $p_{\text{CO}_2}=0$ мм рт. ст. общее содержание CO_2 в плазме могло бы упасть до нуля (однако такая ситуация не возникает в физиологических условиях), поскольку в цельной крови имеется такое количество Hb, которого достаточно, чтобы равновесие в приведенной ниже последовательности реакций было полностью сдвинуто вправо:



33.3.6. Дыхательная и почечная регуляция pH внеклеточной жидкости

Рассмотренное сочетание свойств буфера, одним из компонентов которого является газ, и автоматической саморегулировки, возможной за счет внутриклеточного Hb, обеспечивают замечательное постоянство pH плазмы крови. Кроме того, организм ис-

пользует еще две стабилизирующие системы — дыхательный аппарат и почки, которые, регулируя соответственно $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ и $[\text{HCO}_3^-]$, создают дополнительные возможности поддержания постоянства pH внеклеточной жидкости.

В отличие от $[\text{HCO}_3^-]$ (фиксируемой концентрации аниона) $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ определяется исключительно одним параметром: парциальным давлением CO_2 в газовой смеси, находящейся в равновесии с внеклеточной жидкостью, а именно в альвеолярном воздухе. Это давление в свою очередь зависит от скорости, с которой CO_2 , выходящий из крови в легких, разбавляется атмосферным воздухом, а следовательно, от частоты и глубины дыхания. Характер дыхания регулируется дыхательным центром нервной системы; этот центр, по-видимому, чувствителен к pH и p_{CO_2} внеклеточной жидкости. Когда pH внеклеточной жидкости падает ниже нормы из-за уменьшения $[\text{HCO}_3^-]$, дыхание стимулируется, что приводит к снижению альвеолярного p_{CO_2} и, следовательно, внеклеточной $[\text{H}_2\text{CO}_3]$. Это ведет к возвращению соотношения $[\text{HCO}_3^-] : [\text{H}_2\text{CO}_3]$ к нормальной величине 20:1, а следовательно, и к возвращению pH $\sim 7,4$. Наступающее снижение напряжения CO_2 в плазме противоположным образом влияет на регулирующий нервный центр; следовательно, компенсация никогда не была бы полной, если бы функционировал только этот регуляторный механизм.

При высоком pH плазмы частота дыхания снижается, альвеолярное p_{CO_2} и, следовательно, $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ в плазме возрастают, а pH сдвигается по направлению к 7,4. Полная компенсация при этом не достигается, так как повышенная $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ в плазме действует на дыхательный центр противоположно влиянию на него увеличенного pH. Если частота дыхания значительно снижается, то уменьшенное p_{O_2} будет стимулировать увеличение дыхательной активности. Следует подчеркнуть, что pH зависит не от абсолютных концентраций, а только от соотношения $[\text{HCO}_3^-] : [\text{H}_2\text{CO}_3]$.

Буферные системы плазмы могут противостоять добавлению 16 мэкв. кислоты или 29 мэкв. щелочи на литр и все еще удерживать биологическое значение pH, а именно 6,8—7,8. С участием механизма легочной компенсации допустимые пределы pH могут удерживаться даже при добавлении до 23 мэкв. кислоты или 80 мэкв. щелочи на литр плазмы.

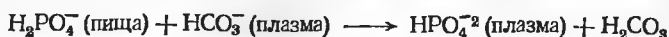
В то время как дыхательный механизм компенсирует нарушения кислотно-щелочного равновесия путем регуляции $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ во внеклеточной жидкости, почки участвуют в контроле pH путем регуляции $[\text{HCO}_3^-]$. Легочная компенсация является очень быстрой, однако она частичная; напротив, почечная компенсация становится эффективной после определенного периода времени, но может привести к восстановлению нормального pH. Снижению внеклеточного pH, обусловленному увеличением альвеолярного p_{CO_2}

	Плазма почечной вены	Эпителий канальцев	Клубочковый фильтрат	Моча
Подкисление мочи		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{CO}_3 \\ \parallel \\ \text{HCO}_3^- \leftarrow \text{Na}^+ \end{array}$ $\text{HCO}_3^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Na}^+$	HPO_4^{2-} $\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Na}^+$	H_2PO_4^- $\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 4,8}}$
Подкисление мочи при кетозе		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{CO}_3 \\ \parallel \\ \text{HCO}_3^- \leftarrow \text{Na}^+ \end{array}$ $\text{HCO}_3^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Na}^+$	2AcOAc^- $\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Na}^+$	HAcOAc $\text{Na}^+ \text{AcOAc}^- \xrightarrow{\text{pH 4,8}}$
Секреция аммиака		$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{CO}_3 \\ \parallel \\ \text{HCO}_3^- \leftarrow \text{Na}^+ \end{array}$ $\text{HCO}_3^- \xrightarrow{\text{H}^+} \text{NH}_3$ $\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Cl}^-$	$\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} \text{Cl}^-$	$\text{Cl}^- \text{NH}_4^+ \xrightarrow{\text{pH 4,8}}$
Секреция аммиака при кетозе		$\begin{array}{c} 2\text{H}_2\text{CO}_3 \\ \parallel \\ 2\text{HCO}_3^- \leftarrow 2\text{Na}^+ \end{array}$ $2\text{HCO}_3^- \xrightarrow{\text{H}^+} 2\text{NH}_3$ $2\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} 2\text{Na}^+$	2AcOAc^- $2\text{Na}^+ \xrightarrow{\text{pH 7,4}} 2\text{Na}^+$	HAcOAc $\text{NH}_4^+ \text{AcOAc}^- \xrightarrow{\text{pH 4,8}}$

Рис. 33.7. Компенсация ацидоза почками. Образование мочи показано справа от колонки «эпителий канальцев», а возвращение электролитов в плазму почечных вен — слева. AcOAc^- — ион ацетоацетата.

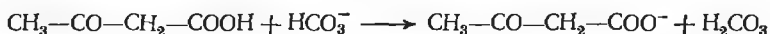
или уменьшением $[\text{HCO}_3^-]$, почки противодействуют двумя доступными им путями, а именно выделением H^+ в форме либо недиссоциированной кислоты, либо NH_4^+ . Тенденции к подщелачиванию внеклеточной жидкости противодействует выделение Na^+ , K^+ , HCO_3^- и диссоциированных форм других слабых кислот.

При выделении кислой мочи, нижний предел pH которой приблизительно 4,6, слабые кислоты, находящиеся в плазме в диссоциированной форме, могут выделяться и в недиссоциированной форме. Это происходит не только при патологических состояниях, но и в норме (поскольку зольный остаток обычной диеты является кислым). Главной кислотой этой золь является первичный фосфат:



Кислый одновалентный фосфат переходит в плазме в двухвалентный ион в результате взаимодействия с HCO_3^- . Во внеклеточной жидкости при pH 7,4 соотношение $[\text{HPO}_4^{2-}] : [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ составляет 4:1, а в моче при pH 5,4 это соотношение равно 4:100. Следовательно, хотя 80% фосфата плазмы существует в виде HPO_4^{2-} , фек-

тически весь фосфат в кислой моче находится в форме H_2PO_4^- . Эти явления отражены на рис. 33.7. Именно H_2PO_4^- составляет бóльшую часть кислоты, обычно определяемой как титруемая кислотность мочи; благодаря функционированию рассмотренного механизма организм может компенсировать постоянное поступление кислоты во внеклеточную жидкость без расходования внеклеточного запаса натрия или без значительного снижения $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме. При ацидозе такая ответная реакция почки следует за понижением внеклеточного pH; однако если произошло существенное снижение $[\text{HCO}_3^-]$ плазмы или увеличение $[\text{H}_2\text{CO}_3]$, то требуется значительное время для образования такого количества HCO_3^- , которого достаточно для восстановления pH 7,4. Часто встречающейся и важной иллюстрацией этого механизма является состояние ацидоза, возникающего при накоплении кетонных тел (разд. 17.10.3). При pH 7,4 свыше 99% ацетоуксусной кислоты находится в диссоциированной форме. Следовательно, при поступлении этой кислоты в плазму происходит приведенная ниже реакция:



В результате $[\text{HCO}_3^-]$ и pH понижаются. Поскольку рK ацетоуксусной кислоты 4,8, то 50% ацетоуксусной кислоты, выделяемой с мочой, имеющей pH 4,8, будет находиться в недиссоциированной форме. Как показано на рис. 33.7, на каждые две молекулы образующейся в печени и выделяемой почками ацетоуксусной кислоты один ион HCO_3^- может возвратиться в плазму венозной крови почки. Метаболизм эпителиальных клеток почечных канальцев поставляет энергию для этого процесса и производит достаточное количество H_2CO_3 (для образования ионов HCO_3^-).

Вторым почечным механизмом восстановления нормального внеклеточного pH при состояниях ацидоза является образование и выделение NH_4^+ — катиона, отсутствующего в фильтрате клубочков. Основным источником NH_3 служит гидролиз глутамина (разд. 21.4.3.2). Этот механизм не реагирует на внезапные изменения внеклеточного pH столь же быстро, как механизм подкисления мочи; однако при продолжительном ацидозе вклад экскреции NH_3 в стабилизацию pH более существен, чем вклад рассмотренного выше механизма подкисления. На рис. 33.7 схематически показано, каким образом выделение NH_3 повышает внеклеточную $[\text{HCO}_3^-]$. Этот механизм позволяет возвращать в плазму ионы Na^+ , связанные с HCO_3^- ; в ином случае эти ионы оказались бы связанными с диссоциированной формой слабых кислот или с анионами сильных кислот мочи. Только этот механизм может компенсировать ацидоз, обусловленный накоплением анионов сильных кислот, например при утрате щелочных секретов пищеварительного тракта.

«Сумма» NH_4^+ и титруемой кислотности мочи эквивалентна количеству ионов Na^+ , которые вернулись во внеклеточную жидкость связанными с HCO_3^- ; эти ионы оказались бы в моче, если бы почки секретировали мочу с рН 7,4 и не были способны к образованию NH_3 . В приведенном выше обсуждении внимание было сосредоточено на HCO_3^- ; следует, однако, учитывать, что в двух рассмотренных механизмах происходит обмен ионов H^+ и NH_4^+ на Na^+ фильтрата почечных клубочков. Механизм обмена рассматривается далее (см. ниже). Поскольку основной функцией почки является регуляция осмотического давления, которое в свою очередь зависит от $[\text{Na}^+]$, потеря такого количества Na^+ , которое соответствует титруемой кислотности плюс NH_4^+ , неизбежно вызвала бы уменьшение объема внеклеточной жидкости. Сохранение Na^+ , обеспечиваемое рассмотренным механизмом, способствует поддержанию как щелочного резерва, так и постоянства объема плазмы. Иногда недостаточность механизма, образующего NH_4^+ , может явиться причиной ацидоза и обезвоживания. Такая ситуация наблюдается при пиелонефрите, вызывающем поражение той части паренхимы почки, которая в основном обеспечивает образование NH_3 и его экскрецию с мочой.

Для компенсации ацидоза может использоваться еще один механизм, который, однако, имеет значение только при продолжительном ацидозе. Речь идет о замене ионами Ca^{2+} в моче ионов Na^+ . Источником этого кальция является $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ костей; растворимость этой соли возрастает при снижении рН. При поступлении $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ из костей в плазму он реагирует с H_2CO_3 :



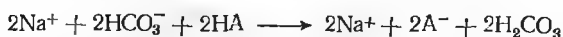
Образовавшиеся ионы HCO_3^- способны нейтрализовать две молекулы любой кислоты с рК ниже, чем у H_2CO_3 :



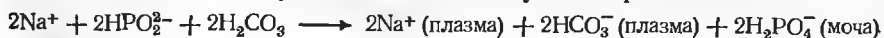
так что состав образующийся в плазме смеси будет следующим:



Если еще одна пара молекул кислоты вступит во взаимодействие с HCO_3^- .



то смесь, поступающая в клубочки, будет содержать 2Na^+ , 4A^- , 3Ca^{2+} и 2HPO_4^{2-} . При функционировании обычного механизма подкисления мочи осуществляется следующая реакция:



Тогда получаем для итоговой реакции:



Таким образом, за счет 1 моля $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ обеспечивается возможность выделения 4 экв. кислоты. Это высокоэффективный механизм, препятствующий расходованию запаса щелочи; но в конечном счете он может привести к опасной деминерализации скелета.

Почечная компенсация при обстоятельствах, которые могли бы привести к повышению внеклеточного pH, осуществляется путем снижения $[\text{HCO}_3^-]$ внеклеточной жидкости. Это возможно только за счет выделения катионов Na^+ , ассоциированных с анионами (не являющимися, однако, анионами минеральных кислот). Следовательно, такая моча имеет щелочную реакцию (pH 7,4—8,2) и содержит аномальные количества Na^+ и K^+ , ассоциированных с HCO_3^- и HPO_4^{2-} . Очевидно, что выделение Na^+ , ассоциированного с HCO_3^- , снижает $[\text{HCO}_3^-]$ во внеклеточной жидкости. К такому же результату приводит выделение Na^+ , ассоциированного с HPO_4^{2-} . Следует напомнить, что фосфат мочи образуется в результате метаболизма органического фосфата пищи, который поступает во внеклеточную жидкость в основном в виде ионов H_2PO_4^- . Как указывалось выше, во внеклеточной жидкости эта кислота немедленно реагирует с HCO_3^- . При алкалозе он экскретируется вместе с 2Na^+ и, следовательно, снижает $[\text{HCO}_3^-]$ (следует, однако, отметить, что фосфат никогда не присутствует во внеклеточной жидкости в высокой концентрации). Удаление натрия из внеклеточной жидкости сопровождается удалением адекватного (для поддержания нормального осмотического давления) количества воды; поэтому почечная компенсация при алкалозе сопровождается изотоническим уменьшением объема внеклеточной жидкости, что увеличивает тяжесть уже существующей дегидратации.

33.3.7. Буферное действие клеток при нарушениях внеклеточного pH

Имеются данные, свидетельствующие о том, что клетки также участвуют в регуляции внеклеточного pH. Мышечные клетки, клетки эпителия почечных канальцев, а возможно, и все другие клетки обладают ионообменным механизмом, который осуществляет обмен через клеточную мембрану либо K^+ , либо H^+ , либо обоих этих ионов на Na^+ . Благодаря этому обмену содержимое клетки может участвовать в поддержании внеклеточного pH, дополняя другие механизмы. Неясно еще, участвует ли каким-либо образом в этом механизме ионный насос (разд. 11.3.2).

При алкалозе, вызванном увеличением внеклеточной $[\text{HCO}_3^-]$, Na^+ поступает в клетки в обмен на ионы H^+ и K^+ . Протоны реагируют с внеклеточным HCO_3^- , и образующийся CO_2 удаляется с выдыхаемым воздухом, K^+ выделяется с мочой вместе с эквивалентным количеством HCO_3^- . Общим результатом является такое уменьшение внеклеточного HCO_3^- , которое эквивалентно количест-

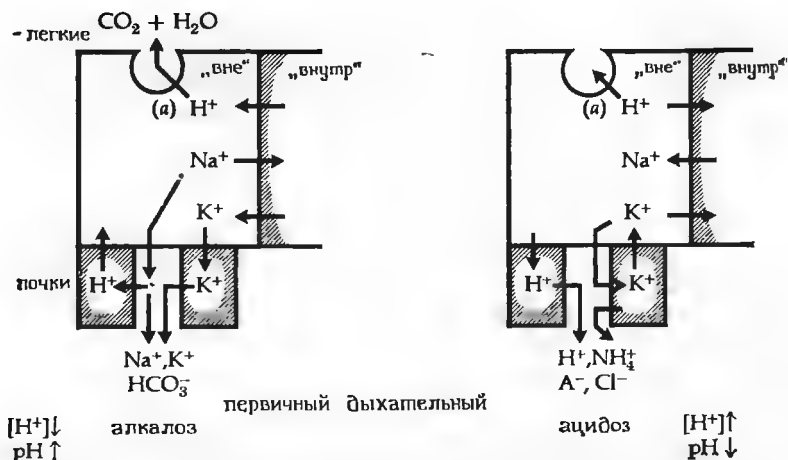


Рис. 33.8. Упрощенная схема взаимосвязанных переносов катионов при поддержании нейтральности жидкости организма в случаях дыхательного алкалоза и ацидоза. «Вне» и «Внутри» — внеклеточная и внутриклеточная жидкости соответственно. Показанные первичные нарушения приводят к дыхательному алкалозу или ацидозу. При алкалозе внутриклеточная жидкость также теряет протоны, обменивая их на Na^+ из внеклеточной фазы. При ацидозе перенос катионов осуществляется в противоположном направлении. [Elkinton J. R., Danowski T. S., The Body Fluids, The Willams & Wilkins Company, Baltimore, 1955.]

ву Na^+ , поступившему в клетку. При ацидозе Na^+ выходит из клеток, а ионы H^+ и K^+ входят в нее. При каждом акте обмена $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ ион HCO_3^- остается в плазме, так как источником H^+ , поступающего в клетки, является диссоциация H_2CO_3 . Поступление в клетки K^+ не оказывает непосредственного влияния на внеклеточную $[\text{HCO}_3^-]$. Однако уменьшенная концентрация K^+ в плазме делает возможным более эффективное подкисление мочи (разд. 35.2.1.3), а следовательно, косвенно способствует восстановлению нормального внеклеточного pH. Часто одновременно происходит значительная экскреция K^+ почками, что вызывает дефицит этого катиона. Значение переноса катионов для поддержания pH схематически отражено на рис. 33.8.

33.3.8. Факторы, изменяющие pH внеклеточной жидкости

Зола белков и органических кислот, которые образуются в процессах метаболизма, имеет кислый характер. Из этого следует, что кислота постоянно поступает во внеклеточную жидкость, а затем в мочу. Вследствие этого моча человека обычно является более кислой, чем внеклеточная жидкость. Компенсаторная регуляция, осуществляемая почками, происходит без потерь натрия, и нормальная внеклеточная жидкость отличается замечательным по-

стоянством состава, объема и рН. Пребывание на рационе, состоящем в значительной степени или исключительно из фруктов и растительных продуктов, приводит к противоположному состоянию, а именно к поступлению во внеклеточную жидкость избытка щелочи, которая затем удаляется с мочой.

33.3.8.1. Изменения $[H_2CO_3]$

Компенсаторная роль дыхательной системы уже рассматривалась; иногда, однако, она оказывается основным источником неприятностей. Так, у взрослых, страдающих истерией, или у детей при менингите может наблюдаться сильно выраженная *гипервентиляция*, которая приводит к понижению внеклеточной $[H_2CO_3]$ и за счет этого к увеличению рН; это состояние называется *дыхательным алкалозом*. Хотя артериальное p_{CO_2} оказывается ниже нормы, однако действие гемоглобинового буферного механизма автоматически уменьшает $[HCO_3^-]$ в плазме, что в существенной мере предотвращает возрастание рН плазмы. Этот механизм не может все же полностью компенсировать уменьшение $[H_2CO_3]$, и гипервентиляция способна за несколько минут поднять внеклеточный рН до 7,65. Гиповентиляция любого происхождения (отравление морфином, пневмония, отек легкого и т. д.) оказывает противоположное действие и понижает внеклеточный рН. Увеличение p_{CO_2} приводит также к увеличению $[HCO_3^-]$ в плазме за счет гемоглобинового буферного механизма, и у больных с гиповентиляцией может быстро развиваться состояние, характеризующееся низким рН плазмы, повышенной $[H_2CO_3]$ и повышенной $[HCO_3^-]$ это *дыхательный ацидоз*.

В рассмотренных выше состояниях компенсация изменений внеклеточной $[H_2CO_3]$ осуществляется в основном почками. В первом случае экскретируется щелочная моча, а во втором — кислая. В результате выведения больших объемов мочи может происходить изотоническое уменьшение объема, однако оно редко выражено столь сильно, как в других случаях обезвоживания.

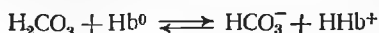
В компенсации этих нарушений участвует также и обмен ионов через клеточные мембраны. В случае дыхательного алкалоза Na^+ заменяет клеточные K^+ и H^+ , как описано выше; это способствует снижению внеклеточного алкалоза, одновременно, однако, содержимое клетки подщелачивается и снижается содержание в клетке K^+ , который выделяется с мочой. При дыхательном ацидозе Na^+ удаляется из клеток, содержимое которых подкисляется поступающими протонами; количество внеклеточного K^+ уменьшается.

33.3.8.2. Изменения $[HCO_3^-]$

Более распространены и опасны состояния, при которых изменение рН первично связано с изменениями $[HCO_3^-]$. В простейших

случаях снижения $[\text{HCO}_3^-]$ можно ожидать после поступления во внеклеточную жидкость какой-либо кислоты, более сильной, чем угольная, например ацетоуксусной. Это состояние называется *метаболическим ацидозом* в отличие от *дыхательного ацидоза*, описанного выше.

Когда при метаболическом ацидозе $[\text{HCO}_3^-]$ плазмы снижается, HCO_3^- поступает из эритроцитов в плазму в обмен на Cl^- . При постоянном p_{CO_2} внутри эритроцитов pH в них будет снижаться, а диссоциация Hb подавляться:



За счет этого большее количество HCO_3^- станет доступным для плазмы, что будет способствовать восстановлению нормального pH плазмы. Однако для компенсации значительного уменьшения $[\text{HCO}_3^-]$ один этот механизм оказывается недостаточным; необходимо также участие механизмов легочной и почечной компенсации и обмена протонов на клеточный Na^+ .

Увеличение $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме компенсируется теми же механизмами, действующими в обратном направлении: хлоридный сдвиг, гиповентиляция, повышение pH мочи и замена ионами Na^+ плазмы клеточных H^+ и K^+ . В этих обстоятельствах роль Cl^- может быть особенно значительной. $[\text{Cl}^-]$ плазмы определяет концентрацию этого иона в фильтрате почечных клубочков и в жидкости почечных канальцев. Эпителий канальцев проницаем для Cl^- , обратное всасывание большей части Cl^- в канальцах пассивно зависит от электрического потенциала, обусловленного активным обратным всасыванием Na^+ . Часть Cl^- активно реабсорбируется в восходящей ветви петли Генле. Проницаемость для HCO_3^- относительно невелика; следовательно, если даже $[\text{HCO}_3^-]$ повышена, а $[\text{Cl}^-]$ мала, то при продолжающемся транспорте Na^+ весь Cl^- может реабсорбироваться, оставляя в качестве аниона жидкости почечных канальцев HCO_3^- . С мочой при этом могут выделяться H^+ или K^+ . При выделении H^+ метаболический алкалоз сохраняется. Если выделяется K^+ , то возникает недостаток этого иона, и алкалоз становится более выраженным. Возникающий гипохлоремический алкалоз может быть устранен только компенсацией дефицита K^+ путем введения KCl или другой соли калия одновременно с источником Cl^- , например NaCl. В противном случае введение калия в виде какой-либо другой соли (помимо хлорида) приведет к экскреции большей части введенного K^+ с мочой.

Самым простым способом увеличения $[\text{HCO}_3^-]$ является введение NaHCO_3 ; увеличение $[\text{HCO}_3^-]$ может происходить в результате неумеренного употребления препарата с целью уменьшения болей в желудке.

33.3.8.3. Изменения, обусловленные потерями жидкости

К числу наиболее тяжелых и частых в клинической практике относятся состояния, при которых на рН влияют аномальные потери жидкости, в частности с секретами желудочно-кишечного тракта. Сведения о составе и количестве этих секретов, необходимые для понимания этой проблемы, представлены в табл. 33.2 и на рис. 33.3. Каждая из этих секретируемых жидкостей образуется из внеклеточной жидкости; основным катионом является Na^+ , исключение составляет желудочный сок. Однако набор анионов может заметно отличаться от такового во внеклеточной жидкости. Следовательно, влияние на внеклеточный рН определяется степенью отличия секрета от внеклеточной жидкости.

Таблица 33.3

Оценка состояния кислотно-щелочного равновесия

Нарушение	рН мочи	Плазма	
		$[\text{HCO}_3^-]$, мэкв./л	$[\text{H}_2\text{CO}_3]$, мэкв./л
Норма	6—7	25	1,25
Дыхательный ацидоз	↓	↑	↑
Дыхательный алкалоз	↑	↓	↓
Метаболический ацидоз	↓	↓	↓
Метаболический алкалоз	↑	↑	↑

Потери жидкости, весьма близкой по составу к внеклеточной, относительно редки; они иногда происходят при постоянном отсасывании (с помощью зонда) жидкости из двенадцатиперстной или тощей кишки, а также при обычном кровотечении и после образования серозных экссудатов, например при обширных ожогах. В этих случаях существенного изменения рН может не наблюдаться, однако возможно сильное обезвоживание, обусловленное изотоническим уменьшением объема.

В нормальной внеклеточной жидкости соотношение $[\text{Cl}^-] : [\text{HCO}_3^-]$ близко к 4. Если в выделяющейся жидкости это соотношение *превышает* 4, то в остающейся внеклеточной жидкости $[\text{Cl}^-]$ должна падать, а $[\text{HCO}_3^-]$ возрастать, что вызовет тенденцию к увеличению рН. Подобные состояния могут встретиться при обширном выделении пота, но чаще всего они наблюдаются в связи с рвотой, вызванной закупоркой привратника или двенадцатиперстной кишки, либо другими причинами. Характер изменения внеклеточной жидкости при ряде патологических состояний показан на рис. 33.9. Содержание свободной кислоты в рвотных

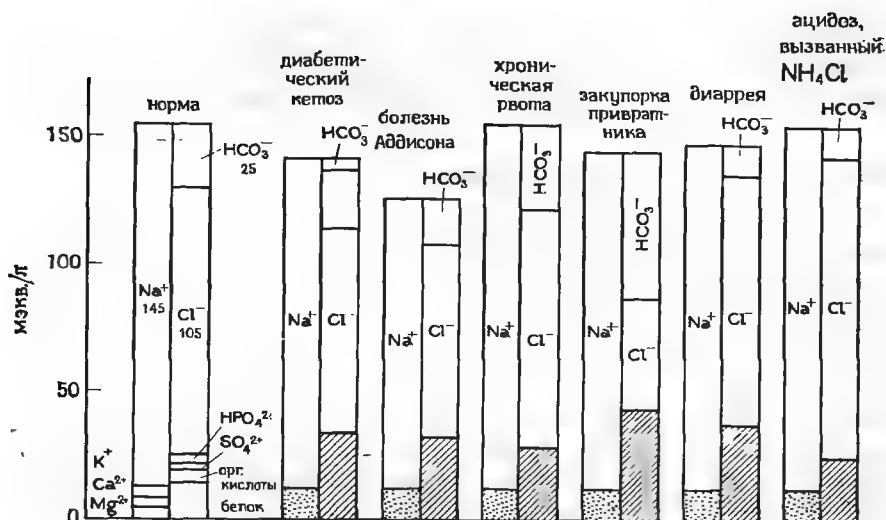


Рис. 33.9. Сравнение состава внеклеточной жидкости при некоторых патологических состояниях. [Gamble J. L., Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid, 5th ed., Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1950.]

массах не всегда столь велико, чтобы это могло вызвать алкалоз. Обязательное условие возникновения алкалоза — потеря жидкости, в которой $[\text{Cl}^-]:[\text{HCO}_3^-]$ выше 4. В самом деле, лишь весьма небольшие количества кислого желудочного сока теряются даже при продолжительной рвоте; выделяемая жидкость представляет собой в основном желудочную слизь, к которой может быть примешано содержимое двенадцатиперстной кишки. Такая картина наблюдается при рвоте у детей, желудок которых выделяет немного или совсем не выделяет свободной HCl . Однако потеря свободной кислоты увеличивает тяжесть алкалоза, поскольку выделение каждого моля кислоты приводит к эквивалентному увеличению содержания HCO_3^- во внеклеточной жидкости. Если отношение $[\text{Cl}^-]:[\text{HCO}_3^-]$ теряемой жидкости меньше 4, возникает ацидоз. Выделение жидкости такого характера происходит при диарее. Эта жидкость представляет собой смесь желчи и секретов, выделяемых поджелудочной железой и кишечником.

Следует отметить, что приведенные выше примеры изменений, вызванных потерей жидкости, связаны с уменьшением объема внеклеточной жидкости и последующим алкалозом или ацидозом. Увеличение этого объема также может вызвать ацидоз. Так, например, быстрое внутривенное введение изотонического раствора NaCl (соотношение двух вводимых ионов в этом растворе сильно отли-

чается от соотношения в нормальной внеклеточной жидкости, рис. 33.9) приводит к уменьшению HCO_3^- , в результате чего снижается рН. Быстрое компенсаторное увеличение частоты дыхания будет уменьшать p_{CO_2} , восстанавливая нормальное значение рН.

33.3.8.4. Изменения, обусловленные кетозом

Ранее отмечалось, что можно ожидать возникновения ацидоза, если какая-либо кислота (НА) более сильная, чем H_2CO_3 , поступает в кровяное русло со скоростью, превышающей возможную скорость ее удаления. Это приводит к накоплению аниона A^- и к эквивалентному уменьшению $[\text{HCO}_3^-]$ вследствие реакции $\text{HA} + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{A}^-$. Такой процесс наблюдается при накоплении кетонových тел (ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная кислота) у больных диабетом и у находящихся на диете, богатой липидами, и при голодании. Кетоз обычно является осложнением какого-либо другого состояния, а не изолированным патологическим явлением. Так, у больных диабетом он осложняет обезвоживание, уже возникшее в связи с полиурией, а процессы, происходящие при почечной компенсации ацидоза, могут еще больше усиливать обезвоживание. Кетоз легко возникает также у детей и подростков с расстройством пищеварения и часто сопровождается у них рвотой и диареей.

Неизвестны состояния, при которых происходило бы образование и накопление оснований; не было обнаружено накопления какого-либо необычного катиона, например NH_4^+ , Li^+ , Mg^{+2} и т. д., в количествах, достаточных для нарушения нормального электролитного баланса.

33.3.9. Практическая оценка состояния кислотно-щелочного баланса

Оценка состояния кислотно-щелочного баланса у больного может быть осуществлена относительно простым путем. Как минимум необходимо определить рН мочи и $[\text{HCO}_3^-]$ плазмы. Как следует из табл. 33.3, эти данные позволяют диагностировать одно из четырех основных нарушений: дыхательный ацидоз или алкалоз и метаболический ацидоз или алкалоз, — особенно если известна история болезни. Однако при компенсированном состоянии какой-либо патологии дыхания внеклеточный рН оказывается нормальным, как показывает прямое определение рН плазмы.

Более полную картину можно получить, если отобрать артериальную кровь, отделить «истинную» плазму и определить рН и p_{CO_2} . На рис. 33.10 приведены соотношения между этими величинами и $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме. Их можно интерпретировать следующим

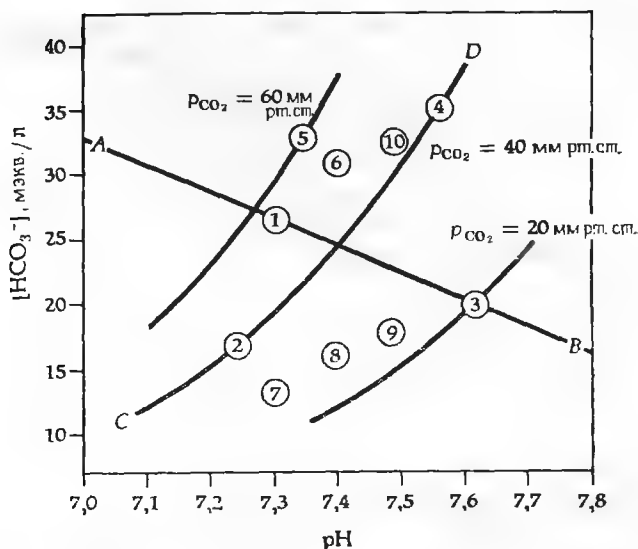


Рис. 33.10. Состав истинной плазмы при различных нарушениях кислотно-щелочного баланса. Линия AB — нормальная буферная линия плазмы; CD — изобара $P_{\text{CO}_2} = 40$ мм рт. ст.; 1 — некомпенсированный дыхательный ацидоз; 2 — некомпенсированный метаболический ацидоз; 3 — некомпенсированный дыхательный алкалоз; 4 — некомпенсированный метаболический алкалоз; 5 — частично компенсированный дыхательный ацидоз; 6 — полностью компенсированный дыхательный ацидоз; 7 — частично компенсированный метаболический ацидоз; 8 — полностью компенсированный метаболический ацидоз или дыхательный алкалоз; 9 — частично компенсированный дыхательный алкалоз; 10 — частично компенсированный метаболический алкалоз. [Davenport H. W., The ABC of Acid-Base Chemistry, 3d ed., University of Chicago Press, Chicago, 1950.]

образом. Жирная линия AB характеризует нормальные буферные свойства плазмы, о которых судят по результатам измерений pH и $[\text{HCO}_3^-]$ истинной плазмы цельной крови, уравновешенной при различных напряжениях CO_2 . Линия CD — изобара P_{CO_2} при 40 мм; можно было бы привести семейство изобар для различных напряжений CO_2 .

Точка 1 лежит на нормальной буферной линии слева от нормальной точки и соответствует некомпенсированному дыхательному ацидозу. Точка 2 лежит на «изобаре 40 мм» ниже нормальной буферной линии и соответствует некомпенсированному метаболическому ацидозу. Точка 3 лежит на нормальной буферной линии справа от нормальной точки и соответствует некомпенсированному дыхательному алкалозу. Точка 4 лежит на «изобаре 40 мм» выше нормальной буферной линии и соответствует некомпенсированному метаболическому алкалозу. Однако в клинике подобные показатели встречаются редко, и обычно наблюдаются состояния с

частичной или полной компенсации. Так, точка 5 лежит выше нормальной буферной линии, но слева от нормального рН и, следовательно, соответствует частично компенсированному дыхательному ацидозу, тогда как точка 6 соответствует полностью компенсированному дыхательному ацидозу. Точка 7 лежит ниже нормальной буферной линии и соответствует метаболическому ацидозу; поскольку эта точка расположена справа от нормальной изобары p_{CO_2} , но еще в «кислой стороне» от рН 7,4, она соответствует частично компенсированному метаболическому ацидозу. Точка 8 может соответствовать полностью компенсированному либо метаболическому ацидозу, либо дыхательному алкалозу. Для правильного выбора необходимо знать рН мочи или другие параметры. Точка 9 соответствует частично компенсированному дыхательному алкалозу, а точка 10 — частично компенсированному метаболическому алкалозу.

33.4. Обмен клеточных электролитов

Получение точных данных о составе клеточных электролитов при анализе ткани, например мышцы, является сложной задачей. Данные о содержании электролитов в мышечной клетке приведены на рис. 33.1. Вероятно, ни одна из внутриклеточных структур не обладает именно таким составом. Следует ожидать различий в электролитном составе клеточной мембраны, цитоплазмы, микросом, митохондрий, ядер, ядрышек, аппарата Гольджи и т. д. Однако нет данных об электролитном составе этих различных частей и органелл клетки. Существует постоянный обмен между электролитами, находящимися внутри и снаружи клетки; скорости обмена различных электролитов могут существенно отличаться. В течение фазы роста клетки происходит пропорциональное накопление различных электролитов. В периоды отрицательного азотистого баланса вещество клетки расходуется, при этом количества N, K, P, Mg и т. д., которые появляются в моче, находятся приблизительно в тех же соотношениях, какие характерны для клетки.

33.4.1. Калий

Если принять, что данные, полученные на тканях собаки, можно распространить и на ткани человека, то средняя концентрация $[K^+]$ составляет около 115 мэкв./л клеточной воды, а нормальная $[K^+]$ в плазме находится в пределах от 3,8 до 5,4 мэкв./л. Общее содержание K у взрослого человека весом 70 кг составляет около 4000 мэкв., из которых только 70 мэкв. приходится на внеклеточную жидкость.

Поддержание нормальной $[K^+]$ в сыворотке имеет существен-

ное практическое значение. Характерные электрокардиографические показатели могут коррелировать с $[K^+]$ в сыворотке, и симптомы *гиперкалиемии* связаны в основном с работой сердца. Электрокардиографические изменения часто обнаруживаются при $[K^+]$ сыворотки выше 6 мэкв./л. При прогрессивном увеличении концентрации K^+ нарушения становятся все более тяжелыми, и при концентрации выше 10 мэкв./л сердце может остановиться в диастоле. Эти изменения обусловлены изменениями в соотношении внутриклеточной и внеклеточной $[K^+]$ при увеличении последней. Нельзя утверждать с такой же уверенностью, что клиническая картина гипокалиемии обусловлена низкой внеклеточной $[K^+]$, поскольку при гипокалиемии обычно наблюдается также дефицит K^+ в клетках. Это состояние характеризуется крайней мышечной слабостью, летаргией, отсутствием аппетита, дегенеративными изменениями в миокарде и периферическими параличами.

При недостаточности K^+ у человека отмечены нарушения функций почек и гистологические изменения в них. Извитые канальцы несколько растянуты, а в клетках появляются вакуоли. Наблюдается значительное уменьшение концентрирующей способности, сопровождающееся сохранением K^+ и выделением кислой мочи, содержащей большие количества NH_4^+ . В некоторых случаях может даже происходить избыточное обратное всасывание Na^+ , приводящее к его накоплению, сопровождающемуся отеком.

Гомеостатическая регуляция $[K^+]$ в сыворотке не столь совершенна, как, например, натрия или глюкозы. Почечный механизм регуляции эффективно предотвращает гиперкалиемию, но менее эффективен в условиях гипокалиемии. Обычно за сутки человек потребляет 60—120 мэкв. K^+ . При полном исключении K^+ из диеты выделение K^+ с мочой в течение первых нескольких дней составляет 30—60 мэкв./сут, а затем эта величина уменьшается до 10—20 мэкв./сут. Величины ниже 10 мэкв./сут наблюдались только после длительного лишения K^+ . Увеличение экскреции K^+ может наблюдаться при заболевании почек, полиурии, отрицательном азотистом балансе, ацидозе, алкалозе и повышенной продукции кортикостероидов. Экскреция почками K^+ эффективно предотвращает гиперкалиемию при увеличенном потреблении K^+ , распаде тканей или уменьшении объема внеклеточной жидкости, вызванном обезвоживанием.

Уменьшению $[K^+]$ в сыворотке может способствовать ряд других факторов (помимо экскреции его почками): ограничение потребления K^+ , разбавление внеклеточной жидкости (жидкостью, не содержащей K^+), потеря содержащих K^+ жидкостей и увеличение потребления глюкозы клетками. Потеря содержащих K^+ жидкостей выступает на первый план при рвоте или дренаже желудка, так как желудочный сок иногда может содержать до 20 мэкв. K^+ /л, а пищеварительные соки кишечника обычно содержат его в кон-

центрации 8—10 мэкв./л; в жидкости, теряемой при диаррее, концентрация K^+ может быть значительно выше. Следовательно, в клинике недостаток K^+ встречается чаще, чем гиперкалиемия. Последняя возникает только при терминальных состояниях, уремии, пониженной секреции альдостерона корой надпочечников (гл. 46), сгущении крови, наблюдаемом при шоке или сопровождающем тяжелые ожоги, а также после противопоказанного парентерального введения содержащих K^+ жидкостей. Недостаток K^+ может наблюдаться при отрицательном азотистом балансе, истощении, после потерь пищеварительных соков, а также как немедленное следствие увеличения объема внеклеточной жидкости при лечении обезвоживания путем парентерального введения не содержащих K^+ жидкостей.

Выраженный алкалоз наблюдался при некоторых состояниях (в частности, при повышении активности коры надпочечников), характеризующихся значительной потерей K^+ . Механизм развития этого алкалоза выяснен неполностью; он связан с обменом $K^+ - Na^+ - H^+$ через клеточную мембрану. Вначале K^+ выходит из клетки в обмен на Na^+ и (преимущественно) H^+ , в результате рН плазмы повышается; почки выделяют слегка щелочную мочу, содержащую K^+ , Na^+ и HCO_3^- . Однако по мере расходования внутриклеточного K^+ вскоре снижается сывороточный K^+ , и почки выделяют кислую мочу (разд. 35.2.1.3), тем самым усиливая алкалоз. Терапия такого алкалоза возможна путем восполнения потери K^+ ; для получения желаемого эффекта необходимо одновременно вводить адекватные количества Cl^- (разд. 35.2.1.3).

В связи с широким распространением калия в пищевых продуктах в нормальных условиях недостаток калия маловероятен. Величина минимальной суточной потребности человека в калии определяется размером ожидаемых потерь. Для этой цели более чем достаточно 2—4 г калия, обычно поступающих ежедневно с пищей. При экспериментальном недостатке калия у крыс наблюдается замедление роста, истончение шерсти, гипертрофия почек, некроз миокарда и гибель. В экспериментах на собаках, пожалуй, наиболее поразительным было обнаружение раннего восходящего паралича конечностей.

Аспекты метаболизма кальция и фосфата будут рассмотрены в гл. 39 и 43, а других неорганических ионов — в гл. 49.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Goldberger E. E., Primer of Water, Electrolyte and Acid-Base Syndromes, 4th ed., Lea & Rebigier, Philadelphia, 1970.
Hills A. G., Acid-Base Regulation: Chemistry, Physiology and Pathophysiology, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1971.

- Masoro E. J., Siegel P. D.*, Acid-Base Regulation: Its Physiology and Pathophysiology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1971.
- Maxwell M. H., Kleeman C. R.*, Clinical Disturbances of Fluid and Electrolyte Metabolism, 2d ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- Muntwyler E.*, Water and Electrolyte Metabolism and Acid-Base Balance, The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1971.
- Welt L. G.*, Clinical Disorders of Hydration and Acid-Base Equilibrium, 2d ed., Little, Brown and Company, Boston, 1959.

Обзорные статьи

- Andreoli T. E., Schafer J. A.*, Mass Transport across Cell Membranes: The Effects of Antidiuretic Hormone on Water and Solute Flows in Epithelia, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 451—500, 1976.
- Gauer O. H., Henry J. P., Behn C.*, The Regulation of Extracellular Fluid Volume, *Annu. Rev. Physiol.*, **32**, 547—595, 1970.
- Share L., Claybaugh J. R.*, Regulation of Body Fluids, *Annu. Rev. Physiol.*, **34**, 235—260, 1972.
- Steinbach H. B.*, Comparative Biochemistry of the Alkali Metals, pp. 677—720, in M. Florkin and H. S. Mason, eds., *Comparative Biochemistry*, vol. IV, pt. B, Academic Press, Inc., New York, 1962.
- Ussing H. H.*, Transport of Electrolytes and Water across Epithelia, *Harvey Lect.*, **59**, 1—30, 1965.

Глава 34

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЖИДКОСТИ

В предыдущей главе описаны механизмы, поддерживающие постоянство среды, окружающей клетки организма. В большинстве органов этой средой служит интерстициальная жидкость, являющаяся частью системы внеклеточных жидкостей, связующим звеном для которых является плазма крови. Помимо интерстициальной жидкости и плазмы крови к числу внеклеточных жидкостей относится *лимфа*, образуемая путем фильтрования тканевых жидкостей в лимфатические капилляры, и ряд внеклеточных жидкостей, выполняющих специальные функции и вырабатываемых различными органами и тканями (глазом, соединительной тканью, кожей, центральной нервной системой, желудочно-кишечным трактом и молочными железами). В настоящей главе рассматриваются секрция, состав и функции этих жидкостей.

34.1. Природа капиллярного обмена

Классическая концепция механизма и динамики обмена жидкости между плазмой и интерстициальной жидкостью, происходящего в капиллярах, часто называемая *гипотезой Старлинга*, иллюстрируется на рис. 34.1. Если плазма и полученный из нее безбелковый ультрафильтрат (модель интерстициальной жидкости) разделены мембраной, проницаемой для всех растворенных веществ, кроме белков плазмы, последние создают эффективное осмотическое давление порядка 30 мм рт. ст. Оно несколько меньше, чем гидростатическое давление на артериальном конце капилляра, и немного выше, чем гидростатическое давление на его венозном конце. Соответственно можно ожидать, что при прохождении крови по артериальной части капилляра будет происходить некоторая потеря жидкости, уходящей через капиллярную стенку, и эта потеря восстанавливается при прохождении тока крови по венозному участку капилляра. В любом месте вдоль капилляра давление, определяющее направление тока жидкости через капиллярную

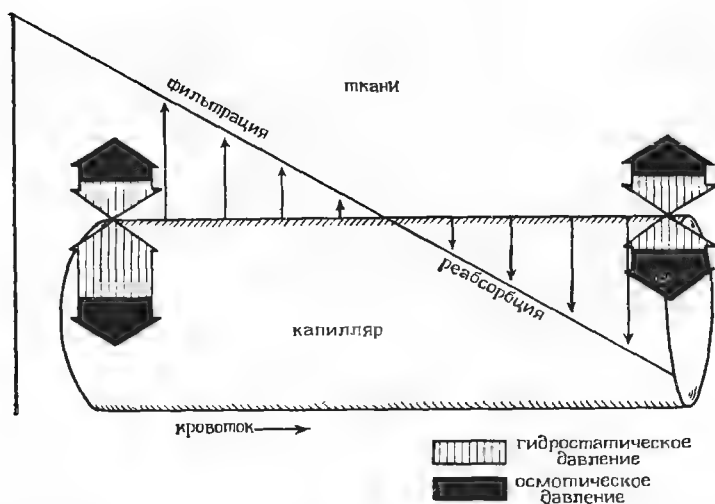


Рис. 34.1. Гипотеза Старлинга. В любой точке вдоль капилляра гидростатическому давлению противодействует осмотическое давление белков плазмы. Относительно небольшой вклад давления тканей и осмотического давления белков, находящихся вне кровяного русла, не учитывается. [Sodeman W. A., Pathologic Physiology, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1950.]

стенку, может быть рассчитано из следующего уравнения:

$$P = (\text{давление}_{\text{сосудистое}} + \text{осмотическое давление}_{\text{вне сосудов}}) - (\text{давление}_{\text{вне сосудов}} + \text{осмотическое давление}_{\text{сосудистое}})$$

Если эти процессы уравновешены, объем жидкости, входящей в капилляры, должен равняться ее объему, поступающему в венозные сосуды. В большинстве тканей такое перемещение жидкости через капиллярную стенку соответствует примерно 2% объема плазмы, протекающей через капилляры.

В течение некоторого времени полагали, что таким образом осуществляется обмен воды и растворенных веществ через капилляры. Однако, хотя такое представление о микроциркуляции через капиллярную стенку и можно рассматривать как механизм, при функционировании которого объем венозной крови, возвращающейся из ткани, равен объему крови, поступившей из артерий, оно не согласуется с очень высокой скоростью обмена воды и растворенных веществ между плазмой и интерстициальной жидкостью. Скорость диффузии воды, электролитов и небольших органических молекул, поступающих в капилляры и выходящих из них, в 10—100 раз превышает скорость тока плазмы. Скорость диффузии изменяется обратно пропорционально размеру частиц, указывая на то, что поры капиллярной мембраны действуют по-

добно молекулярному «ситу». Так, Na^+ диффундирует примерно в 2 раза быстрее глюкозы и в 10 раз быстрее инулина. При обычных скоростях тока плазмы белки не проникают через стенку капилляра, но если скорость падает, диффузия белков становится значительной. Следует иметь в виду, что данные электронно-микроскопического анализа указывают на заметное прохождение больших молекул *через* клетки капилляров или *между* эндотелиальными клетками, выстилающими более крупные сосуды. Эти эндотелиальные клетки способны к ритмическому сокращению и расслаблению, что не является неожиданным, поскольку в состав их мембран входят актин и сократительный белок миозин (гл. 36). Благодаря такому сокращению, вероятно, образуются каналы, через которые растворенные вещества переходят из сосудистой системы в интерстициальный компартмент. Перенос жирорастворимых веществ, например O_2 , N_2O и диэтилового эфира, происходит столь быстро, что предполагается их прохождение через липидные участки капиллярной мембраны.

Перемещение веществ через стенки капилляров происходит с чрезвычайной большой скоростью (вероятно, достигающей у человека массой в 70 кг 1500 л воды в минуту) *путем диффузии в обоих направлениях, а не путем фильтрации жидкости и возвращения ее под действием сил гидростатического и осмотического давления*. Это не обесценивает гипотезу Старлинга. Главной функцией гидродинамического давления на артериальном конце капилляров является проталкивание жидкости по капиллярам, а не продавливание ее через их стенку. Однако благодаря наличию пор фильтрация происходит в тех случаях, когда нет противодействующего фактора, и количество жидкости, уходящей из капилляров вследствие фильтрации и диффузии, значительно превышает ее приток за счет одной диффузии. Компенсирующим фактором является эффективное осмотическое давление белков плазмы; при этом объем жидкости, перемещающейся в обоих направлениях, оказывается фактически одинаковым.

Изменение нормального баланса жидкости, существующего между сосудистым и межклеточным компартментами, приводит к двум клинически важным последствиям — шоку и отеку.

Шок — это нарушение циркуляции, возникающее из-за потери жидкости из системы кровообращения вследствие кровотечения или увеличения проницаемости капилляров. У лиц, получивших сильные ожоги или серьезную травму, а также у перенесших сложную операцию капилляры становятся проницаемыми для белков плазмы, и в межклеточное пространство переходят большие объемы жидкости, содержащей альбумин; это приводит к уменьшению объема крови. Вследствие снижения кровоснабжения и поступления O_2 проницаемость капилляров нарушается еще больше. В этих условиях может произойти поступление ферритина из

печени (разд. 32.7.2), что приводит к дальнейшему снижению кровяного давления, и выздоровление может не наступить даже при лечении путем введения жидкостей. Такое состояние называется *необратимым шоком*.

Отек — термин, используемый для характеристики состояния, при котором происходит большое накопление внесосудистой жидкости; отек возникает вследствие нарушения баланса между трансудацией жидкости из системы циркуляции крови и ее возвращением в эту систему. Важной причиной возникновения отека является уменьшение концентрации альбумина в плазме, которое может быть следствием либо понижения его синтеза (при недостаточном питании или при заболеваниях печени), либо избыточных потерь (в случае альбуминурии при нефрозе). При гипоальбуминемии понижение эффективного осмотического давления крови является причиной выхода жидкости из системы циркуляции. Уменьшение объема крови вызывает повышение секреции альдостерона — гормона, способствующего удерживанию соли в крови (гл. 45), результатом чего является увеличение эффективного осмотического давления сыворотки. Это ведет к возникновению жажды и способствует увеличению секреции вазопрессина (гл. 48), повышая потребление воды и снижая ее выделение. Накапливающиеся в тканях вода и соли образуют отечную жидкость. Отек «пищевого» происхождения первоначально объясняли как следствие гипоальбуминемии, но в его развитии участвуют также другие важные факторы, поскольку отек часто наблюдался у детей с относительно нормальным содержанием в плазме сывороточного альбумина. *Асцитная жидкость*, которая накапливается в брюшной полости при тяжелых поражениях печени, образуется, по-видимому, в результате сочетания гипоальбуминемии и повышения кровяного давления в системе воротной вены.

34.2. Интерстициальная жидкость

Хотя разность между объемами плазмы и общей внеклеточной жидкости, определяемая с помощью ^{125}I -альбумина и инулина, указывает на то, что на долю интерстициальной жидкости приходится 15% массы тела, получить образец этой жидкости для анализа не представляется возможным. С помощью микроиглы возможно извлечь жидкость только из отечных органов, а гистологическое исследование подтверждает отсутствие заметного межклеточного пространства, кроме занимаемого капиллярами и лимфатическими каналами. Следует, однако, отметить, что жидкость, находящаяся в пузырьках клеточного эндоплазматического ретикулума, может в известной мере рассматриваться как часть интерстициальной жидкости, и на долю жидкости эндоплазматического ретикулума

может приходиться значительная часть общего объема жидкости, рассматриваемой как «интерстициальная». Электролитный состав истинной интерстициальной жидкости можно оценить только косвенно на основании анализа трансудатов с низким содержанием белка. Как показано на рис. 33.1, результаты свидетельствуют о несколько повышенном содержании анионов и пониженном содержании катионов по сравнению с плазмой в соответствии с уравнением Гиббса — Доннана (разд. 29.2.2.2).

Межклеточное связывающее вещество, соединяющее паренхиматозные клетки при образовании органа, представляет собой гель высокополимеризованной гиалуроновой кислоты и протеогликанов (разд. 38.4), которые присутствуют во всех органах, но в наибольших количествах представлены в тканях мезенхимального происхождения, например в соединительной ткани, кровеносных и лимфатических сосудах. Вещества, транспортируемые в клетки ткани, должны диффундировать через этот гель, который не препятствует прохождению небольших ионов, воды, глюкозы, аминокислот и т. п., но служит барьером для больших молекул, таких, как белки, или отдельных частиц, таких, как капельки туши, бактерии, вирусы и т. д. *Гиалуронидаза*, полученная из разных источников, и кортикостероиды (гл. 45) ускоряют распространение под кожей растворимого материала или суспензии частиц, находившихся первоначально в ограниченной зоне. Фермент деполимеризует гиалуроновую кислоту подкожной соединительной ткани; кортикостероиды ингибируют синтез белков соединительной ткани; эти воздействия приводят к нарушению целостности ткани. Некоторые вирулентные микроорганизмы выделяют гиалуронидазу и таким способом ускоряют свое распространение в организме животного-хозяина. Стероидные гормоны, обладающие противовоспалительным действием (гл. 45), тормозят подход к месту нахождения чужеродного материала полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов, лизосомальные гидролазы которых разрушают макромолекулярные структуры постороннего материала. Таким образом, ответная воспалительная реакция на введение инородных тел, которая в нормальных условиях привела бы, например, к изоляции микроорганизма, угнетается стероидными гормонами. Примером может служить распространение туберкулезных бацилл в организме пациента, в прошлом болевшего туберкулезом, в ответ на введение ему кортикостероидного гормона с целью облегчения течения воспалительного процесса, например при ревматоидном артрите.

34.3. Лимфа

Термины *лимфа* и *интерстициальная жидкость* часто используют как взаимозаменяемые; однако, так как точная природа интерстициальной жидкости не охарактеризована, по-видимому, це-

лесообразно применять термин *лимфа* для жидкости, находящейся в лимфатических протоках. Ежедневно в кровяное русло нормального здорового человека поступает от 1 до 2 л лимфы. Электролитный состав этой жидкости отличается от такового плазмы, как и следовало ожидать из теоретических представлений. Содержание белка в лимфе колеблется в зависимости от ее источника. Лимфа шейных протоков содержит около 3% белка, подкожная лимфа — 0,25%, а в лимфе печени количество белка достигает 6%. Отношение количества альбуминов к количеству глобулинов в лимфе, как правило, значительно выше, чем в плазме; обычно оно варьирует от 3:1 до 5:1. Лимфа также содержит фибриноген и протромбин, что обеспечивает ее способность к медленному свертыванию.

34.4. Синовиальная жидкость

По электролитному составу синовиальная жидкость соответствует транссудату плазмы; она содержит также протеогликаны, образуемые клетками синовиальной оболочки. В норме рН синовиальной жидкости составляет 7,3—7,4, ее удельная масса приблизительно равна 1,010, а содержание белка около 1%; отношение количества альбуминов к количеству глобулинов приблизительно равно 4,0. Фибриноген отсутствует. Концентрация небелковых азотистых соединений несколько ниже, чем в плазме; липиды обычно отсутствуют, а концентрация глюкозы варьирует. Присутствие гиалуроновой кислоты — около 0,85 г на 100 мл — обуславливает высокую вязкость синовиальной жидкости; ее относительная вязкость колеблется от 50 до 200, составляя в среднем 125. При воспалительных заболеваниях суставов, и в частности при ревматоидном артрите, происходит увеличение объема суставной жидкости и содержания белка в ней. При увеличении концентрации белка в синовиальной жидкости наблюдается снижение количества и средней молекулярной массы гиалуроновой кислоты, что указывает на важную роль этого соединения (разд. 38.4.4).

Между синовиальной жидкостью и плазмой происходит обмен электролитами и легко диффундирующими веществами, тогда как частицы большего размера могут выйти из внутрисуставного пространства только по лимфатическим сосудам. Таким образом, синовиальная жидкость является частью интерстициальной жидкости, а не продуктом секреторной активности.

34.5. Секреция

Образование интерстициальной жидкости из плазмы можно объяснить с физико-химической точки зрения, учитывая скорость диффузии воды, растворенных веществ плазмы, а также прони-

цаемость капиллярной стенки для этих веществ. Основой различий в составе внутриклеточной и внеклеточной жидкостей является функционирование механизма, благодаря которому энергия, освобождающаяся в процессах метаболизма, может быть использована для поддержания градиента концентраций ряда внутриклеточных компонентов (разд. 11.3.2). В определенных условиях происходит *секреция*; этот процесс осуществляется клетками, выстроенными в виде столбиков; с одной стороны клетки омываются интерстициальной жидкостью или плазмой, а с другой — жидкостью иного состава; причем различия в составе обеих жидкостей нельзя объяснить на основе спонтанной диффузии, осмоса или проницаемости. Процесс секреции, осуществляющийся против осмотического, электрохимического или гидростатического градиентов, также требует использования энергии, освобождающейся в ходе метаболизма. Секреторный процесс характеризуется следующими основными чертами: 1) он угнетается при нарушении клеточного метаболизма, например при отравлении цианидом или фторидом; 2) катионы и анионы переносятся одновременно в эквивалентных количествах и в одном и том же направлении в нарушение требований доннатовского равновесия; 3) происходит перенос также и неэлектролитов; 4) клетки расположены относительно друг друга таким образом, что секретируемая жидкость обычно выходит через проток и давление внутри этого протока не зависит от артериального давления. У млекопитающих секретами являются молоко, пот, слезы, спинномозговая жидкость, водянистая влага и жидкости пищеварительного тракта. Избирательное всасывание, происходящее в слизистой кишечника, обратное всасывание воды и растворенных веществ в почечных канальцах и секрецию в просвет дистальных почечных канальцев следует рассматривать как виды секреции. Наиболее поразительными примерами секреции являются образование в желудке 0,16 н. HCl, выделение потовыми железами почти чистой воды и почти полное извлечение глюкозы и Na^+ из мочи. В каждом случае это реализуется благодаря механизмам, используемым клетками для поддержания постоянства состава своего внутреннего содержимого.

Известны различные типы основных механизмов секреции. В клетках, активно синтезирующих и секретирующих белки, сильно развит шероховатый эндоплазматический ретикулум (гл. 11 и 26). Исследование таких секреторных клеток, например клеток поджелудочной железы, с использованием меченых аминокислот показало, что синтез секретируемых белков, например зимогенов (разд. 8.7.2) и гормонов (гл. 46), происходит в эндоплазматическом ретикулуме, откуда они переносятся в аппарат Гольджи. Здесь они попадают в конденсирующие вакуоли, образуемые пузырьками аппарата Гольджи. Как в микросомах эндоплазматического ретикулума, так и в мембранах аппарата Гольджи имеются

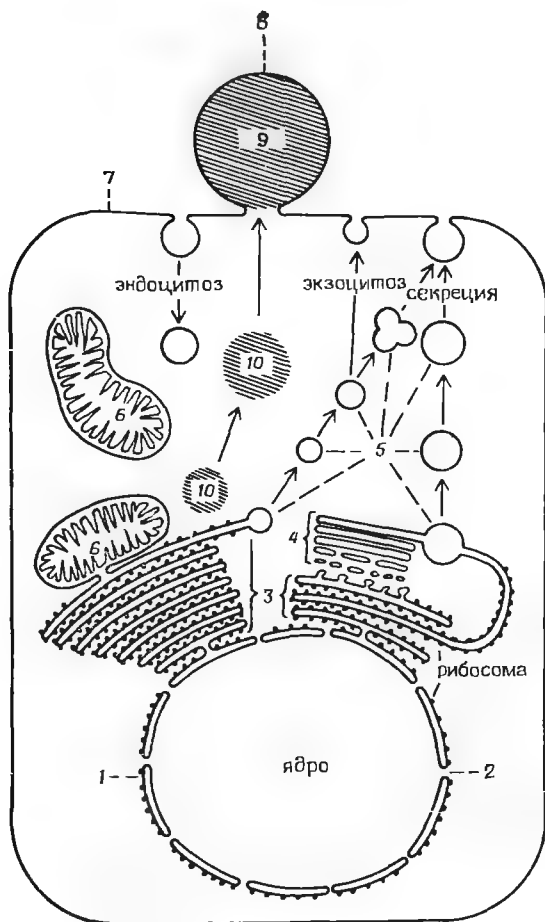


Рис. 34.2. Схематическое изображение секреторной клетки млекопитающего, показывающее компоненты функционально единой системы внутренних мембран. 1 — ядерная оболочка; 2 — пора ядерной оболочки; 3 — сеть шероховатого эндоплазматического ретикулума; 4 — аппарат Гольджи; 5 — секреторные везикулы; 6 — митохондрия; 7 — плазматическая мембрана; 8 — плазматическая мембрана, обволакивающая глобулу молочного жира (9), выделенного клеткой; 10 — капельки липидов образуются вблизи от эндоплазматического ретикулума и увеличиваются в размере по мере того, как они поднимаются к верхней части клетки. Внутри клетки эти капельки не имеют различимой мембраны. [Keenan T. W., Morré D. J., Huang C. M., p. 191 in B. L. Larson and V. R. Smith, eds., *Lactation: A Comprehensive Treatise*, vol. II. Academic Press, Inc., New York, 1974.]

Ферменты, способные модифицировать поступающие туда белки. В вакуолях секреторный материал концентрируется или конденсируется, что приводит к образованию плотных гранул. Вакуоли, содержащие эти гранулы, перемещаются к клеточной поверхности и покидают клетку благодаря процессу, называемому экзоцитозом, при котором происходит слияние оболочки вакуоли с плазматической мембраной. Этот процесс схематично показан на рис. 34.2.

Вышеописанная последовательность стадий характерна не только для секреции белков пищеварительного тракта, но и гликопротеидов слюны (см. ниже), соединительной ткани (гл. 38), а также некоторых белковых гормонов (гл. 43 и 46) и ряда низкомолекулярных соединений, например адреналина (гл. 45).

В клетках, получивших сигнал, вызывающий секрецию, независимо от природы этого сигнала (нервный импульс, действие гормона или лекарства) часто наблюдается увеличение концентрации кальция и изменение внутриклеточного уровня cAMP (гл. 11). Секреция может быть подавлена такими агентами, как колхицин, который разрушает микротрубочки. Вероятная роль последних в ориентации движения секреторных гранул к клеточной оболочке, так же как и участие в этом процессе микронитей, была рассмотрена в гл. 11.

В отличие от клеток рассмотренного типа клетки другого типа, главной функцией которых является секреция ионов, имеют относительно слабо развитые эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи. Так, в обкладочных клетках слизистой оболочки желудка, секретирующих HCl (разд. 34.10.2), клеточная поверхность, обращенная в сторону протока, значительно увеличена благодаря множеству микроворсинок и глубоких впячиваний (каналикулов) внутрь клетки. Ионы водорода секретируются из клетки в просвет протока по механизму активного транспорта (гл. 11). Можно отметить, что обкладочные клетки содержат большое количество крупных митохондрий с многочисленными кристами; в них высока концентрация ферментов, катализирующих окислительные реакции (гл. 12). Секреторный механизм этого типа функционирует также в клетках почечных канальцев (гл. 35).

34.6. Водянистая влага

Водянистая влага заполняет переднюю камеру глаза, поддерживает необходимый уровень внутриглазного давления и питает лишенные сосудов роговицу и хрусталик. Ее объем варьирует у животных разных видов в зависимости от размера глазного яблока и глубины передней камеры. В человеческом глазе он составляет приблизительно 0,25 мл. В норме водянистая влага имеет низкое содержание белка — около 0,05 г на 100 мл. Отношение concentra-

Таблица 34.1
Приблизительные значения pH и концентраций главных электролитов во внеклеточных жидкостях^a

Жидкость	pH	мэкв./л воды					Белок	Другие вещества
		[Na ⁺]	[K ⁺]	[Ca ²⁺]	[Cl ⁻]	[HCO ₃ ⁻]		
Плазма	7,35—7,45	144	4,5	5,0	103	28	18 мэкв./л (6,0—8,0 г/100 мл)	Органические кислоты, 6 мэкв./л
Отечная жидкость	7,4	135	3,3	3,5	105	30	<0,25 г/100 мл	
Синовиальная жидкость	7,3—7,4	142	4	—	117	25	1,0 г/100 мл	
Спинальная жидкость	7,4	146	3,5—4,0	3,0	125	25	15—40 мг/100 мл	
Водянистая влага	7,4	140	4,7	3,5	108	28	50 мг/100 мл	
Слезы	7,0—7,4	142	3—6	—	155	5—25	0,75 г/100 мл	
Пот	4,5—7,5	<85	3—6	3—5	<85	0—10	Следы	
Слюна	6,4—7,0	20—40	15—25	3—8	20—40	10—20	Варьирует	
Желудочный сок (прн-стеночный)	<1,0	0	7	0	162	0	0	H ⁺ , 155 мэкв./л
Желудочная слизь	7,4—7,5	145	5	—	115	30	Варьирует	
Смешанный желудочный секрет	1—2	20—60	6—7	—	145	0	»	H ⁺ , 60—120 мэкв./л
Панкреатический сок	7—8	148	7	6	80	80	»	
Сок тощей кишки	7,2—7,8	142	7—10	—	105	30	»	
Сок подвздошной кишки	7,6—8,2	100—140	10—50	—	80	75	»	
Пузырная желчь	5,6—7,2	130	7—10	7—15	40—90	0—15	»	Желчные кислоты, 40—100 мэкв./л
Печеночная желчь	7,4—8,0	145	5	5	75—110	25—40	»	Желчные кислоты, 10—20 мэкв./л

^a Только величины, приведенные для плазмы, представляют собой средние значения из большого числа определений. В некоторых случаях показан разброс данных; в других приведена одна величина, хотя она может значительно варьировать. Так как данные получены во многих лабораториях с применением различных методов анализа и отбора проб, они позволяют составить лишь общее представление о приводимых показателях.

ции альбуминов к концентрации глобулинов обычно бывает того же порядка, что и в плазме крови обследуемого пациента. Концентрации способных к диффузии веществ, приведенные в табл. 34.1, не отличаются значительно от таковых в плазме крови, однако концентрация аскорбиновой кислоты в водянистой влаге в 20 раз выше.

Водянистая влага секретируется цилиарным телом, попадает в переднюю камеру из задней камеры глаза и удаляется через канал Шлемма. Опыты с изотопами показали, что обмен воды за минуту соответствует обмену ~ 20 об. % водянистой влаги. Это обновление (особенно электролитов) происходит главным образом путем обменной диффузии со стекловидным телом, радужной оболочкой, цилиарной мышцей, а также с роговицей и хрусталиком во время прохождения жидкости через глаз. Закрытие выводных каналов для жидкости повышает внутриглазное давление, приводя к *глаукоме*.

Если удалить нормальную водянистую влагу, передняя камера быстро заполняется жидкостью, называемой *плазмодной водянистой влагой*. Эта жидкость содержит большие количества белка, и при повторении такого цикла жидкость, заполняющая переднюю камеру, постепенно становится неотличимой от плазмы.

Задняя камера глаза заполнена стекловидной влагой, состав которой характеризуется присутствием заполняющего каллагеновую матрицу геля (стекловидное тело) гиалуроновой кислоты, секретируемой сетчаткой (разд. 34.10.2.4). Обмен растворенных веществ между стекловидным телом и кровью осуществляется через сетчатку; частично такой обмен происходит также с водянистой влагой в передней камере глаза. Наряду с обменом путем диффузии имеет место активный транспорт ряда ионов, например органических анионов и иодида, из стекловидного тела.

34.7. Спинномозговая жидкость

Спинномозговая жидкость, находящаяся в субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга и в желудочках мозга, образуется в хориоидальном сплетении и возвращается в кровь по сосудам поясничной области. Лишь небольшая часть клеток центральной нервной системы находится фактически в контакте с этой жидкостью; остальные клетки получают питание через кровеносные сосуды. Общий объем этой жидкости, около 125 мл у здорового взрослого человека, обновляется каждые 3—4 ч. При хирургическом дренировании можно получить несколько литров в день. Состав спинномозговой жидкости свидетельствует о том, что она является в основном транссудатом или ультрафильтратом плазмы. Жидкость, взятая из поясничной области, большой цистерны или

из желудочков, всегда находится в осмотическом равновесии с плазмой и содержит от 15 до 40 мг белка на 100 мл; отношение концентраций альбуминов и глобулинов равно 4. Липиды плазмы отсутствуют.

Однако следующие различия в составе спинномозговой жидкости и ультрафильтрата плазмы указывают, что в образовании этой жидкости участвует секреция, преимущественно осуществляемая хорoidalным сплетением. Хотя соотношение суммарного состава катионов и анионов спинномозговой жидкости и плазмы находится в соответствии с равновесием Гиббса — Доннана, распределение этих ионов от него отклоняется. Так, $[Na^+]$ спинномозговой жидкости фактически одинакова с $[Na^+]$ плазмы, тогда как $[K^+]$ значительно ниже. Кроме того, хотя $[Cl^-]$ спинномозговой жидкости больше $[Cl^-]$ плазмы, $[HCO_3^-]$ идентична в этих двух жидкостях. Содержание свободных CO_2 и H_2CO_3 в спинномозговой жидкости неизвестно, но принято считать его приблизительно равным таковому в венозной крови. $[Ca^{2+}]$ спинномозговой жидкости постоянна и мало меняется с изменением концентрации этого иона в плазме. Это особенно заметно у пациентов с опухолями паращитовидной железы, у которых значительно повышена $[Ca^{2+}]$ в сыворотке, тогда как $[Ca^{2+}]$ в спинномозговой жидкости нормальна. Как правило, концентрация глюкозы в спинномозговой жидкости ниже, чем в плазме, однако она повышается и падает при соответствующих изменениях уровня глюкозы в крови. Концентрация небелковых азотистых соединений всегда значительно ниже в спинномозговой жидкости, чем в плазме.

34.8. Пот

Выделение пота благодаря его испарению с поверхности тела обеспечивает охлаждение организма. Когда не происходит заметного потения, потовые железы выделяют практически чистую воду. Это неощущаемое потение (*perspiratio insensibilis*) может составлять до 600—700 мл пота в день. Небольшие количества органических и неорганических веществ, которые накапливаются на коже при этих условиях, выделяются скорее сальными, чем потовыми железами. Когда потоотделение заметно, объем и состав пота варьируют и определяются скоростью испарения, количеством потребленной ранее жидкости, температурой и влажностью внешней среды и факторами гормонального характера. Отмечены случаи выделения 14 л пота в день. Как объем, так и солевой состав «ощущаемого» потоотделения зависят от акклиматизации индивидуума. У людей, не привыкших к жаркой и влажной атмосфере, происходит обильное выделение пота с высоким содержанием солей; $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ могут достигать величины 75 мэкв./л. Аккли-

матизированные индивидуумы выделяют меньшие количества пота с более низкой концентрацией солей. Некомпенсированная потеря значительных количеств жидкости при потении может привести к гипертоническому уменьшению объема. Солевые потери являются причиной возникающих в подобных условиях судорог у шахтеров и кочегаров; их можно предотвратить включением небольшого количества соли в питьевую воду.

При кистозной болезни, врожденном заболевании, поражающем все железистые эпителиальные структуры тела или их большую часть, пот и слезы характеризуются высоким содержанием NaCl . Отличие от нормы выражено настолько сильно, что может служить диагностическим признаком. При жаркой погоде у страдающих этим заболеванием может возникнуть состояние, напоминающее острый приступ болезни Аддисона (гл. 45); это состояние целиком обусловлено потерей Na^+ и может быть устранено введением NaCl .

При небольшом ощущаемом потоотделении концентрация небелковых азотистых соединений в поте несколько выше, чем в плазме, что, по-видимому, объясняется испарением воды из пота. Однако потовые железы могут также активно концентрировать молочную кислоту. Концентрация лактата в поте атлетов значительно превышает его концентрацию в плазме или в моче. Величины $[\text{K}^+]$, $[\text{Mg}^{2+}]$, $[\text{Ca}^{2+}]$ и т. д. близки к тем, которые можно было бы ожидать на основании сведений о концентрации этих катионов в плазме. Удельная масса пота изменяется в пределах 1,002—1,005, а рН — в пределах 4,5—7,5.

34.9. Слезы

Жидкость, в нормальных условиях увлажняющая поверхность роговицы, представляет собой смешанный секрет слезных желез и вспомогательных сальных желез (мейбомиевых желез). Благодаря тому что в часы бодрствования роговица контактирует с воздухом, с ее поверхности происходит постоянное испарение влаги, что приводит к концентрированию слезной жидкости. При медленном слезотечении вследствие испарения осмотическое давление жидкости примерно на 25 мосмолей превышает осмотическое давление плазмы. Если же происходит быстрое выделение слезной жидкости, то она оказывается изотонической. Такая жидкость имеет рН от 7 до 7,4.

Концентрации способных к диффузии азотистых соединений и электролитов в слезной жидкости близки к таковым в плазме. Концентрация белка обычно составляет от 0,6 до 0,8 г/100 мл, отношение альбуминов к глобулинам — около 2. Белки, находя-

щиеся в слезной жидкости, понижают ее поверхностное натяжение, благодаря чему становится возможным увлажнение эпителиальной поверхности. Наличие пленки жидкости, имеющей толщину около 8 мкм, устраняет микроскопическую неоднородность эпителия роговицы, обеспечивая образование совершенно гладкой поверхности, что значительно улучшает оптические свойства глаза. Эта пленка также защищает глаз от повреждения инородными частицами, такими, как пыль или находящиеся в воздухе бактерии.

Необычным компонентом слез является фермент лизоцим (разд. 9.3.3), который защищает роговицу от инфекционных агентов, катализируя гидролиз содержащего муравовую кислоту мукопептида, входящего в состав клеточной стенки многих находящихся в воздухе кокков.

34.10. Секреты пищеварительного тракта

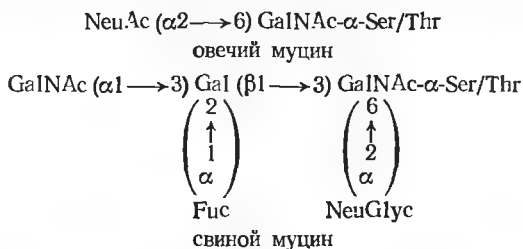
Основная часть потребленной пищи должна подвергнуться гидролизу до низкомолекулярных компонентов (в частности, аминокислот и гексоз), которые затем всасываются и утилизируются. Многие одноклеточные организмы, например бактерии и грибы, выделяют гидролитические ферменты в окружающую среду. У высших животных пищеварение происходит в желудочно-кишечном тракте, в который поступают продукты секреции специальных желез. Обычно железы, связанные с пищеварительным трактом, вырабатывают три типа секреторных продуктов, а именно водные растворы различного электролитного состава и с различным рН, ферменты и проферменты, а также слизь.

О синтезе ферментов и гликопротеидов, происходящем в секретирующих клетках (рис. 34.2), упоминалось выше (разд. 34.5). В органах, секретирующих более одного фермента, например в поджелудочной железе, синтез всех (или большинства) ферментов или проферментов осуществляется в одних и тех же клетках. При повторной стимуляции секреции поджелудочной железы относительные количества ферментов или проферментов, поступающих в панкреатический сок, не изменяются. При продолжительной стимуляции из клеток выходят все большие гранулы, однако многие маленькие гранулы сохраняются. Муцины желудочно-кишечного тракта, дыхательных и мочеполовых путей служат смазкой, защищающей эпителиальные клетки от механических повреждений. Высокая вязкость слизи обусловлена присутствием *муцинов*, которые являются мукопротеидами и содержат от 60 до 85 масс.% углеводов. Очищенные муцины образуют очень вязкие растворы; структура муцинов, полученных из различных органов, сильно варьирует.

34.10.1. Слюна

Хотя в слизистой полости рта расположено много мелких желез, выделение слюны в основном осуществляется лишь тремя парами желез. Клетки околоушной железы продуцируют секрет серозного типа, а клетки подчелюстной и подъязычной желез — секрет смешанного типа. Слюна, секретируемая околоушной железой, не является вязкой в отличие от содержащих муцин продуктов секреции подъязычной и подчелюстной желез. При низкой скорости секреции слюна сильно гипотонична; ее осмотическое давление увеличивается с повышением скорости слюноотделения, и при его максимальной скорости слюна может становиться почти изотоничной плазме. Секреция слюны у человека не находится под влиянием гормонального контроля. Слюноотделение возникает рефлекторно — либо под действием безусловных рефлексов, вызванных факторами механического характера, например присутствием во рту инородного тела, или условнорефлекторно, например при виде или запахе пищи. Слюна смачивает пищевую массу и делает ее более скользкой, что облегчает глотание. Слюна человека содержит α -амилазу (разд. 14.1.2), катализирующую гидролиз полисахаридов до смеси олигосахаридов. Амилаза присутствует в слюне животных многих видов, однако она не секретируется слюнными железами лошади, собаки, кошки, бабуина и макаки резус.

Муцины подчелюстных желез ряда видов животных содержат около 60 масс.% углеводов. Муцины овцы и коровы содержат только сиаловую кислоту и N-ацетилгалактозамин, тогда как в состав муцина человека и свиньи наряду с этими сахарами входят фукоза и галактоза. Олигосахаридные группировки муцинов образуют O-гликозидные связи с остатками серина или треонина полипептидной цепи; структура муцинов изображена ниже:



Пентасахарид муцина свиньи проявляет активность группового вещества А крови (гл. 32), но после отщепления от его нередуцирующего конца остатка GalNAc остающийся тетрасахарид имеет активность группового вещества Н крови (гл. 30). Муцин овцы содержит одну полипептидную цепь (M 58 000), почти на треть

состоящую из остатков серина и треонина. Гидроксильные группы каждого остатка треонина и серина образуют *O*-гликозидную связь с дисахаридом. Полностью гликолизированные полипептидные цепи муцина овцы в водных растворах ассоциируют за счет нековалентных взаимодействий, образуя агрегаты с молекулярной массой более 10^6 . Агрегаты муцина образуют структуры, отличающиеся значительной протяженностью, прочно удерживающие воду внутри молекулярного матрикса; благодаря этому растворы муцина обладают значительной вязкостью. Удаление сиаловой кислоты значительно снижает вязкость растворов муцина.

Состав, pH и объем слюны непостоянны. Ежедневно образуется от 1 до 2 л смешанных секретов гипотонического характера. Концентрация $[Na^+]$ составляет около 20—40 мэкв./л, $[Cl^-]$ варьирует в таких же пределах. $[K^+]$ в 4—5 раз выше, чем в плазме. Концентрация $[Ca^{2+}]$ в слюне найдена равной 6—20 мг/100 мл; при высоких $[Ca^{2+}]$ в протоках могут возникать камешки, состоящие из солей кальция; в комбинации с веществами органической природы соли кальция могут откладываться на зубах, образуя зубной камень. Обычно слюна имеет pH от 6,4 до 7,0; $[HCO_3^-]$ составляет 10—20 мэкв./л. Основным компонентом органической природы является муцин, наряду с ним присутствуют небольшие количества глюкозы, мочевины, молочной кислоты, фенолов, витаминов и тиоцианата. Сообщалось, что помимо амилазы в слюне имеются и другие ферменты, в частности фосфатаза и карбоангидраза. Значительные вариации, обнаруженные в составе слюны, вероятно, обусловлены различиями методов сбора слюны, характера воздействия, стимулирующего слюноотделение, и как следствие этого — различием скорости тока слюны.

34.10.2. Желудочные секреты

В желудок взрослого человека поступают секреты из протоков 10—30 миллионов желудочных желез. Железы, имеющие трубчатую формы, образованы клетками трех типов: мукозными клетками, расположенными у шейки железы, «главными» клетками тела железы и обкладочными, или пограничными, клетками. Обкладочные клетки отсутствуют в железах пилорической и кардиальной частей желудка. Они расположены между главными клетками и позади них и связаны с просветом железы тонкими канальцами, проходящими между главными клетками. Сам каналец представляет собой конечный участок тонкой трубчатой сети протоков внутри обкладочных клеток. Когда обкладочные клетки находятся в покое, канальцы мало заметны, однако спустя несколько минут после стимуляции они становятся отчетливо заметными. Главные клетки вырабатывают и секретируют *пепсиноген* (разд. 21.1.1). Белки, поступающие с пищей, суспендированы в нейтральном или

слабощелочном растворе, преобладающими ионами которого являются Na^+ , Cl^- и HCO_3^- . Обкладочные клетки секретируют раствор 0,16 М HCl и 0,007 М KCl со следами других электролитов и с весьма незначительным количеством органических веществ; у человека эти клетки вырабатывают также внутренний фактор (разд. 32.5.3). Таким образом, $[\text{H}^+]$ в желудке в 10^6 раз выше, чем в плазме. Если бы источником H^+ , K^+ и Cl^- являлась плазма, то секреция 1 л такого раствора потребовала бы расходования по крайней мере 1500 кал при условии, что эффективность процесса равна 100%.

Источником иона Cl^- является плазма. Далее, так как венозная кровь, оттекающая от секретирующего желудка, содержит больше HCO_3^- и меньше Cl^- , чем артериальная кровь, суммарный процесс можно изобразить следующим образом:



Так как спонтанно этот процесс идет справа налево, очевидно, что для его эффективного обращения затрачивается энергия, генерируемая в реакциях клеточного метаболизма. Однако несмотря на интенсивные исследования, точная природа механизма образования HCl пока остается неизвестной. В настоящее время установлено, что 1) ингибиторы карбоангидразы значительно снижают секрецию, что указывает на возможную роль этого фермента в процессе секреции; 2) цианид, иодацетат и динитрофенол ингибируют или выключают секрецию; 3) между «сторонами» слизистой оболочки имеется разность потенциалов; 4) обкладочные клетки содержат АТРАЗу, стимулируемую K^+ и Mg^{2+} , но нечувствительную к Na^+ и убаину. Это свидетельствует о том, что она не является АТРАЗой обычного электролитного насоса (гл. 11). Простейшая гипотеза предполагает, что механизм секреции сходен с механизмом транспорта протонов за счет АТФ при функционировании АТРАЗы внутренней мембраны митохондрий (разд. 12.5).

Секреция обкладочных клеток стимулируется гистамином и группой гормонов *гастринов*, вырабатываемых слизистой пилорической и привратниковой частей желудка. Четыре гастрина, каждый из которых вызывает секрецию обкладочных клеток, были выделены и оказались структурно сходными полипептидами. Один из них, из слизистой привратника желудка человека, является амидом 17-членного пептида; его аминокислотная последовательность приведена на рис. 34.3. Сульфатная форма этого гормона в 1700 раз более эффективна при стимуляции секреции кислоты слизистой желудка, чем гистамин (при одинаковой молярной концентрации). У половины молекул гастрина остаток Туг-12 образует эфир с сульфатом. Необычной является последовательность из пяти остатков глутаминовой кислоты. Стимулирующее действие этого гормона на секрецию кислоты в желудке обусловлено его

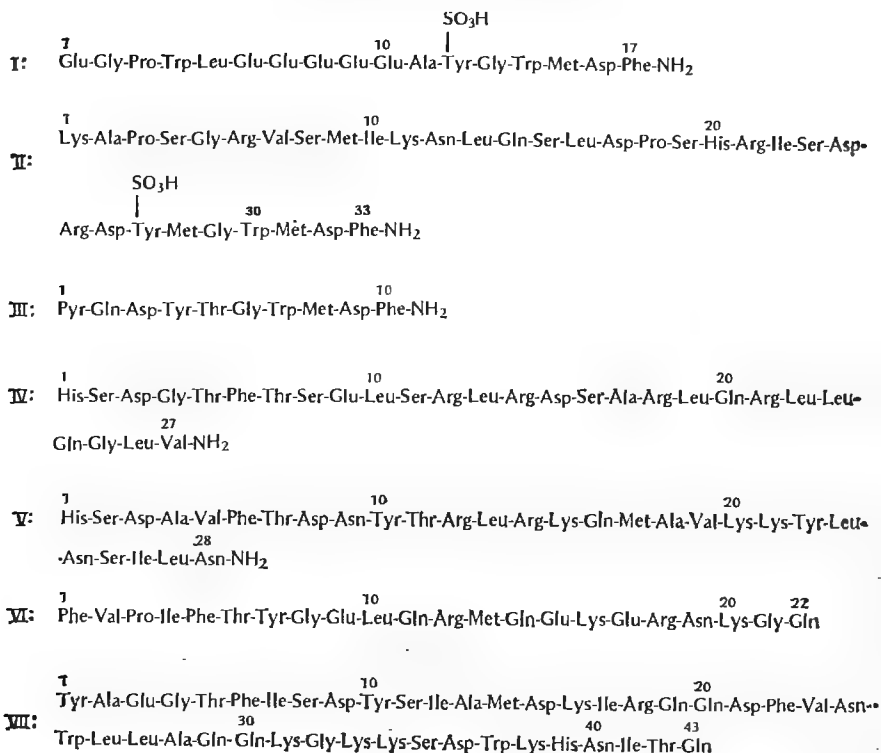


Рис. 34.3. Аминокислотные последовательности некоторых гормонов желудочно-кишечного тракта. Показанный на рисунке гастрин (17 остатков) также называют *маленьким гастрином*; известны еще три формы — *большой гастрин* (34 остатка), *большой-большой гастрин* (M 20 000) и *минигастрин* (14 остатков). Все они имеют одинаковую С-концевую тетрадекапептидную последовательность, и каждый существует в двух формах — несulfатированной и sulfатированной (по остатку тирозина, шестому от С-конца). В экстрактах слизистой антральной части желудка преобладают более короткие формы, а в сыворотке — более длинные. Холецистокинин является 39-членным пептидом с амидированной концевой карбоксильной группой. Он также представлен двумя формами — несulfатированной и sulfатированной по остатку тирозина, занимающему 7-е положение от С-конца. Секретин и VIP (сосудисто-активный кишечный пептид) проявляют определенную степень гомологии между собой и с глюкагоном (гл. 46), который также имеется в слизистой кишечника. Аминокислотная последовательность мотилина отличается от последовательности других гормонов кишечника. GIP (пептид, угнетающий секрецию желудка) имеет значительное структурное сходство с секретинем, VIP и глюкагоном (гл. 46). В церулеине, структура которого почти идентична С-концевой последовательности холецистокинина, остаток тирозина находится в sulfатированной форме. Руг — пирролидоновая группировка. I — гастрин; II — холецистокинин; III — церулеин; IV — секретин; V — VIP; VI — мотилин; VII — GIP.

С-концевым тетрапептидамидным фрагментом, активность которого соответствует $1/4$ активности всей молекулы гормона (при одинаковых молярных концентрациях).

Образование гастрина угнетается секретинном (рис. 34.3) — гормоном, вырабатываемым слизистой двенадцатиперстной кишки (см. ниже), и соматостатином — гормоном, секретируемым гипоталамусом (гл. 41 и 48) и присутствующим также в поджелудочной железе (гл. 46). Помимо действия на обкладочные клетки гастрин (или его концевой тетрапептидамид) стимулирует также секрецию двух гормонов поджелудочной железы, а именно глюкагона и инсулина (гл. 46). Фактически гастрин, секретин и глюкагон действуют на одни и те же клетки-мишени, различаясь лишь относительной эффективностью. Так, все три гормона влияют на секреторную активность желудка, поджелудочной железы и тонкого кишечника. На ритмические сокращения последнего влияет также *когерин* — полипептид, секретируемый нейрогипофизом (гл. 48). Гастрин и холецистокинин стимулируют освобождение кальцитонина (гл. 43); кроме того, холецистокинин, подобно гастрину, увеличивает выделение глюкагона. Эти физиологические взаимосвязи между гормонами, образуемыми железами желудочно-кишечного тракта, служат примерами частичного «перекрывания» их структурных и биологических свойств, что, возможно, связано с «происхождением» этих молекул от общего предшественника (гл. 27).

Получены данные, свидетельствующие о существовании каскадного механизма регуляции секреции кислоты в желудке. В экспериментах на желудке крысы было обнаружено ингибирование действия гастрина актиномицином D и этнонином; это позволяет предполагать, что гормон действует, стимулируя синтез РНК, а следовательно, и белка. Поскольку те же ингибиторы не влияют на действие гистамина (разд. 22.5.3.1), а активность гистидиндекарбоксилазы, образующей гистамин в слизистой желудка, стимулируется гастрином, предполагают, что гистамин является медиатором действия гастрина. Гистамин стимулирует активность аденилатциклазы в слизистой желудка и в других тканях. Известно, что сАМР активирует протеинкиназы, которые фосфорилируют в тканях-мишенях соответствующие ферменты или другие белки, изменяя таким образом их физиологическую активность. Обнаружено, что сАМР-зависимая киназа фосфорилирует малоактивный изофермент карбоангидразы, что приводит к увеличению его активности. Рис. 34.4 показывает предполагаемую схему регуляции секреции HCl в желудке крысы.

Предполагаемый каскадный механизм и роль сАМР подтверждаются рядом экспериментальных наблюдений. Ингибиторы фосфодиэстеразы (кофеин, теofilлин и т. д.), которые повышают уровень сАМР, вызывают увеличение образования HCl. Было по-

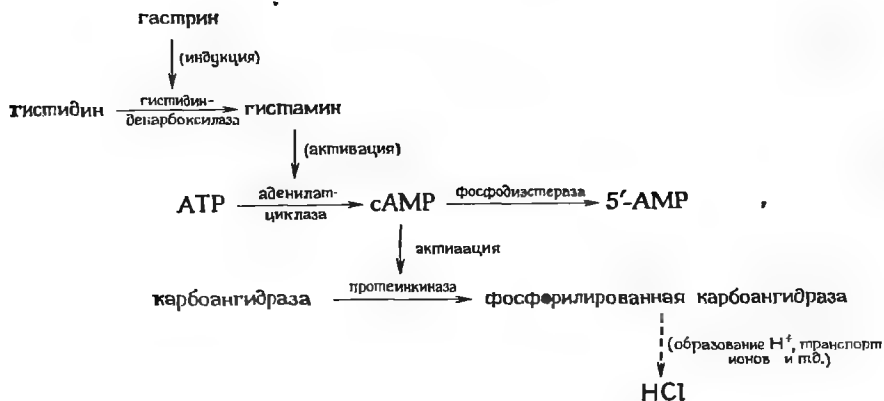


Рис. 34.4. Предполагаемая схема многостадийной (каскадной) регуляции секреции HCl, осуществляемой гастрином в желудке крысы. [Salganic R. I., Bersimbaev R. I., Argutinskaya S. F., Kiseleva E. V., Khristolyubova N. B., Deribas V. I., Mol. Cell. Biochem., 12, 187 (1976).]

казано, что в мозге, легких, различных опухолях и других тканях гистамин стимулирует активность аденилатциклазы. И наоборот, антагонисты гистамина подавляют его усиливающее секрецию HCl действие. Следует, однако, отметить, что точка зрения, согласно которой действие гастрина осуществляется исключительно путем образования гистамина, не согласуется с рядом недавно полученных данных.

Поверхностные эпителиальные клетки желудка, главные клетки в области шейки фундальных желез и клетки желез пилорической и кардиальной частей желудка секретируют слизь сложного состава. Желудочные муцины сходны по свойствам с муцинами подчелюстных желез (см. начало разд. 34.10). Один из типов желудочных муцинов содержит около 15 масс. % белка и имеет молекулярную массу $2 \cdot 10^6$. Он содержит мало сиаловой кислоты, однако обладает активностями групповых веществ крови А и Н. Обработка этого муцина меркаптоэтанолом приводит к диссоциации на субъединицы с молекулярной массой 10^5 . Это позволяет полагать, что нативный муцин содержит около 18 субъединиц, соединенных дисульфидными связями. Высокомолекулярные формы муцина желудка обуславливают вязкость его растворов.

34.10.2.1. Анализ желудочного сока

В клинической практике часто оказывается необходимым определять количество кислоты, образуемой при желудочной секреции. При обычной процедуре откачивают содержимое желудка, затем подкожно вводят гистамин, далее откачивают содержимое желуд-

ка каждые 15 мин и титруют щелочью. В норме концентрация кислоты достигает максимальной величины примерно через 1 ч и составляет около 100 мэкв./л; у больных язвой двенадцатиперстной кишки максимальная концентрация соответствует примерно 120 мэкв./л. Для стимулирования секреции желудочного сока при исследовании кислотности гистамин можно заменить синтетическим соединением, сходным по структуре с гастрином и обладающим высокой эффективностью (рис. 34.3), — *трет*-бутилоксикарбонил- β -Ala-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂.

Проведение таких анализов представляет интерес только в случаях, когда обнаруживаются значительные изменения кислотности. *Пониженная кислотность* редко позволяет поставить определенный диагноз; *полное отсутствие кислоты* чаще всего наблюдается при атрофических гастритах, а также при ряде патологических состояний, например злокачественной анемии или раке желудка. *Повышенная кислотность* наблюдается относительно часто; она обычно сопровождается недомоганием после приема пищи (*изжога, расстройство пищеварения*) и может быть симптомом язвы желудка. В отсутствие свободной HCl часто обнаруживается пепсиноген, но он в этих условиях остается неактивным.

Язва желудка и двенадцатиперстной кишки возникает вследствие переваривания слизистой оболочки пепсином в присутствии HCl. Механизм возникновения язвы не установлен. Вопрос можно поставить в более общей форме: почему желудок и другие пищеварительные органы не переваривают сами себя? Можно назвать следующие наиболее важные факторы, препятствующие этому: 1) Пищеварительные ферменты изолированы внутри клетки в секреторных вакуолях, и внутриклеточное переваривание не происходит. Все основные протеазы желудочно-кишечного тракта находятся в клетках, в которых они синтезируются, в виде неактивных зимогенов, а именно пепсиногена, трипсиногена, химо трипсиногена и т. д., следовательно, активные протеазы практически никогда не вступают в контакт с клеточным содержимым. 2) Находясь в просвете пищеварительного канала, ферменты почти не проникают в клетки слизистой, так как клеточные мембраны обладают избирательной проницаемостью.

34.10.2.2. Секреция поджелудочной железы

Поджелудочная железа — это гроздевидная железа, по общему строению сходная со слюнными железами. Ячейки железы выстланы клинообразными клетками, содержащими секреторные гранулы. При повторной стимуляции из клеток выходят большие гранулы. Маленькие гранулы при этом остаются в клетке. Ежедневно у взрослого человека выделяется 500—800 мл секрета поджелудочной железы. У собаки рН панкреатического сока варьирует от 7,4 до 8,3 в зависимости от [HCO₃⁻] и [CO₂]; этот секрет почти изо-

тоничен плазме, он содержит Na^+ (148 мэкв./л), K^+ (4 мэкв./л), Ca^{2+} (6 мэкв./л), Cl^- (80 мэкв./л), HCO_3^- (80 мэкв./л) и HPO_4^{2-} (1 мэкв./л). При увеличенной скорости секреции возрастает $[\text{HCO}_3^-]$, но в общем сумма $[\text{HCO}_3^-] + [\text{Cl}^-]$ остается постоянной. Реакции, благодаря которым поджелудочная железа секретирует жидкость с концентрацией HCO_3^- , в три раза превышающей концентрацию этого аниона в плазме, неизвестны. Эксперименты с использованием $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$ показали, что большая часть HCO_3^- поступает из плазмы, а не является продуктом метаболизма секретирующей клетки, так как ингибиторы карбоангидразы приводят к практически полному прекращению секреции HCO_3^- (этот фермент, вероятно, необходим для процесса секреции).

Секрет поджелудочной железы содержит *трипсиноген, химотрипсиноген, проэластазу и прокарбоксипептидазы, профосфолипазу и липазу*, которая является ферментом, обеспечивающим гидролиз триацилглицеринов, *α -амилазу, дезоксирибонуклеазу и рибонуклеазу*. Превращение проферментов в активные ферменты и гидролитическая активность каждого из этих ферментов были описаны ранее в других разделах книги.

Секреция панкреатического сока находится под контролем как нервной, так и эндокринной систем. Присутствие кислоты в верхней части двенадцатиперстной кишки вызывает секрецию в кровотоке гормона *секретина*, который значительно стимулирует выделение панкреатического сока и в меньшей степени желчи и кишечного сока. Секретин, вероятно, оказывает прямое действие на секреторные клетки. Секретин является полипептидом основного характера (рис. 34.3). При стимулировании секретин выделяется большое количество панкреатического сока, имеющего нормальный электролитный состав и относительно бедного ферментами; медиатором действия секретина является cAMP. Стимуляция блуждающего нерва не приводит к существенному увеличению объема секрета поджелудочной железы, но вызывает значительное увеличение активности ферментов. Второй гормон двенадцатиперстной кишки, холецистокинин, в отличие от секретина стимулирует секрецию панкреатического сока, богатого ферментами. Выделение холецистокинина стимулируется липидами и полипептидами, находящимися в просвете двенадцатиперстной кишки. Относительные количества основных протеолитических и липолитических ферментов, а также гликозидаз, содержащихся в поджелудочной железе и в панкреатическом соке, весьма постоянны у животных определенного вида.

Холецистокинин, стимулирующий также сокращение желчного пузыря, идентичен гормону, который вначале был назван панкреозимином. Раньше полагали, что *панкреозимин*, стимулирующий секрецию поджелудочной железы, является самостоятельным гормоном.

Холецистокинин из тонкого кишечника свиньи (рис. 34.3) существует в двух формах, одна из которых состоит из 33 аминокислотных остатков, а другая имеет 6 дополнительных остатков на N-конце. Медиаторами его действия на поджелудочную железу являются циклический GMP и Ca^{2+} . Концевой пентапептидамид идентичен соответствующему амиду гастринов. Замечательно, что активность концевой октапептидамида более чем в 5 раз превышает активность молекулы исходного гормона (в расчете на молярную концентрацию).

Взаимоотношения между гастрином и холецистокинином следующие: 1) концевой тетрапептидамид вызывает такие же эффекты, как каждый из рассматриваемых гормонов; 2) присоединение к тетрапептиду тринадцати N-концевых аминокислотных остатков гастрин увеличивает силу действия гормона, но не меняет относительную эффективность влияния на разные мишени; 3) сульфатирование остатка Туг в молекуле гормона усиливает все проявления его активности (включая влияние на секрецию кислоты), однако в наибольшей степени увеличивается способность вызывать сокращение желчного пузыря; 4) при удалении сульфата проявляется преимущественно активность «гастринового типа»; 5) единственное различие между гастрином и холецистокинином состоит в относительных эффективностях их действия на разные структуры мишени.

Церулеин (рис. 34.3) представляет собой декапептид, он выделен из кожи *Nyctax caerulea* и других австралийских лягушек. Очень сходный по структуре нонапептид, *филлоцерулеин*, выделен из кожи южноамериканских лягушек. Аминокислотные последовательности гастринов, холецистокинина и церулеинов обнаруживают значительное сходство. С-Концевой октапептид церулеинов идентичен с таковым холецистокинина; единственным различием является замена метионина на треонин. Церулеин также является чрезвычайно мощным физиологическим агентом для организма млекопитающих. Так, он оказывается в 16 раз эффективнее холецистокинина и в 170 раз эффективнее гастринов в стимуляции сокращения желчного пузыря (при условии, что все три гормона используются в одинаковых молярных концентрациях); подобно гастрину, церулеин стимулирует секрецию инсулина.

34.10.2.3. Кишечные секреты

Получение кишечного сока, секрета слизистой кишечника, для анализа у человека производят через зонд, а у экспериментальных животных отбор проб производят из петель кишки, выведенных наружу на разных участках кишечного тракта. Секретирующие клетки находятся в железах — либеркюновых криптах, в изобилии присутствующих в слизистой тонкого кишечника. Железы второго

типа — бруннеровские железы — обнаружены только в двенадцатиперстной кишке. Железы постоянно выделяют слабощелочную жидкость, содержащую муцины. В криптах можно различить четыре типа клеток; функция каждого из них остается невыясненной. Электролитный состав смешанного кишечного сока непостоянен, хотя, за исключением более низкой $[\text{HCO}_3^-]$, он сходен с составом панкреатического сока.

В экстрактах слизистой тонкого кишечника обнаружено много ферментов, но лишь сравнительно небольшое их число выделено в чистом виде и охарактеризовано. Это *энтеропептидаза* (ранее называвшаяся *энтерокиназой*), *аминопептидазы*, *дипептидазы*, *мальтаза*, *сахараза*, *лактаза*, *липаза*, *нуклеаза*, *нуклеотидаза*, *фосфатидилхолиназа* и *фосфатаза*. В кишечном соке обнаруживается относительно низкая ферментативная активность, особенно это относится к соку изолированных петель кишки, хотя слизистая таких петель проявляет способность к перевариванию пищи. Это позволяет считать, что переваривание завершается внутри клеток слизистой кишечника по мере того, как туда проникают относительно небольшие, способные проходить через клеточную мембрану молекулы, например, такие, как дисахариды и ди- и трипептиды. Факторы, стимулирующие секрецию желез слизистой кишечника, не охарактеризованы столь четко, как факторы, действующие на другие пищеварительные железы; однако присутствие пищевой массы в кишечнике вызывает постоянное сокращение.

34.10.2.4. Желчь

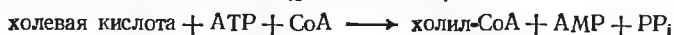
У человека желчь непрерывно вырабатывается в полигональных клетках печени, поступая по желчным канальцам в печеночный и пузырный протоки и в желчный пузырь. Здесь она накапливается, концентрируется и поступает в кишечник через общий желчный проток. Опорожнение желчного пузыря происходит непрерывно, но оно ускоряется, когда в кишечнике находится перевариваемая пища. Опорожнение пузыря частично регулируется блуждающим нервом, однако сокращение и опорожнение желчного пузыря можно наблюдать и после полной денервации этого органа, если в двенадцатиперстную кишку ввести частично гидролизованные липиды или белки. Поступающий в кровяное русло из двенадцатиперстной кишки *холецистокинин* стимулирует сокращение желчного пузыря и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

Желчь содержит несколько соединений, не встречающихся в других пищеварительных секретах: холестерин, желчные кислоты и желчные пигменты. Вещества в *печеночной желчи* можно разделить на два класса: 1) вещества, концентрации которых мало отличаются от их концентрации в плазме; 2) вещества, концен-

трации которых во много раз выше, чем в плазме. К первому классу относятся Na^+ , K^+ , Cl^- , креатинин и холестерин; это свидетельствует о том, что полигональные клетки печени образуют безбелковый ультрафильтрат плазмы. Однако холестерин синтезируется в печени. К числу веществ второго класса относятся билирубин, а также вводимые в организм лекарственные препараты, которые выделяются с желчью, например бромсульфалеин (бромсульфофталейн, BSP), *п*-аминогиппуровая кислота и пенициллин. Эти вещества поступают в желчь благодаря активной секреции. Билирубин может быть сконцентрирован в желчи в 1000 раз. Так как высокие концентрации бромсульфалеина угнетают выделение билирубина, предполагают, что за секрецию обоих этих соединений ответствен один и тот же механизм и они находятся в конкурентных отношениях. Желчные кислоты (разд. 3.4.5.4) синтезируются в полигональных клетках; их содержание в печеночной желчи составляет 2—5 мэкв./л (разд. 18.3.1.3).

У взрослого человека емкость желчного пузыря составляет 50—60 мл; он не только служит для хранения желчи, но и концентрирует ее путем абсорбции воды и электролитов, а также секретирует муцины. В результате получается раствор, содержащий лишь небольшие количества Cl^- и HCO_3^- ; он может быть нейтральным или слабокислым, достигая pH 5,6. В процессе реабсорбции $[\text{K}^+]$ слегка повышается, и конечная величина $[\text{Ca}^{2+}]$ может составлять 15—30 мг/100 мл. Объем желчи, выделяемой за день в норме, точно неизвестен, но через фистулы желчного пузыря можно собрать от 500 до 1000 мл за сутки.

Желчные кислоты, синтезируемые в печени, определяют главный (если не единственный) вклад желчи в процесс пищеварения; эти кислоты находятся в желчи в виде желчных солей. В желчи, отобранной через фистулу, концентрация желчных солей может варьировать от 0,5 до 1,5%. Роль желчных солей в эмульгировании, гидролизе и абсорбции липидов описана выше (разд. 17.1.2.1). Два основных компонента, гликохолевая (холилглицин) и таурохолевая (холилтаурин) кислоты (разд. 3.4.5.4), находятся в желчи человека в соотношении около 3:1. У находящихся на диете с очень низким содержанием белка можно наблюдать обратные отношения. Ежедневная секреция этих веществ составляет от 5 до 15 г. Значительная часть этих веществ вновь возвращается в печень через систему порталных сосудов. Если постоянно собирать желчь через фистулу, то спустя несколько дней количество выделяемых желчных солей снижается; его, однако, можно восстановить, включив в пищу холевую кислоту и таурин. Образование желчных кислот в печени идет по пути, аналогичному пути синтеза гиппуровой кислоты (разд. 22.1.3):



Таурохолевая кислота синтезируется сходным образом из холил-СоА и таурина. Аналогичные производные образуются тем же путем и из других желчных кислот, например дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот (разд. 3.4.5.4).

Желчные пигменты образуются при деградации порфиринов в клетках ретикулоэндотелиальной системы, главным образом в печени (разд. 32.1.2). Присутствие билирубина придает свежей печеночной желчи золотисто-желтый цвет. Пузырная желчь может быть зеленой из-за окисления билирубина в биливердин (разд. 32.1.2.1). При стоянии любая желчь постепенно темнеет, изменяя цвет от золотистого к зеленому, синему и затем коричневому по мере окисления пигментов. Общее количество этих пигментов, выделяемое человеком за день, варьирует от 0,5 до 2,1 г. Иногда желчь содержит небольшие количества копропорфирина, образующегося из гема (разд. 22.4).

Желчь содержит три липидных компонента, имеющих ограниченную растворимость, — желчные соли, фосфатидилхолин и холестерин. Пузырная желчь представляет собой эмульсию, в которой находятся смешанные мицеллы этих компонентов; растворимость холестерина решающим образом зависит от концентрации желчных кислот и фосфатидилхолина. Основной составной частью желчи является незатерифицированный холестерин, впервые выделенный из желчных камней; его концентрация в пузырной желчи может достигать 1%. Пузырная желчь содержит также жирные кислоты, присутствующие в виде мыл в количествах, варьирующих от 0,5 до 1,2%, а также триацилглицерины (0,5%) и фосфоглицериды (0,2%). Присутствие желчных солей, мыл и гликопротеидов, по-видимому, обеспечивает стабилизацию пересыщенного раствора холестерина. При диализе желчь мутнеет, и холестерин выпадает в осадок. Большая часть холестерина реабсорбируется в тощей кишке, тогда как желчные соли остаются в просвете кишечника вплоть до подвздошной кишки, где они всасываются благодаря процессу активного транспорта и возвращаются в печень, вновь поступая в состав секретируемой желчи. Конъюгаты желчных кислот могут гидролизаться *амидазами* кишечных бактерий; продукты гидролиза либо всасываются слизистой тощей кишки, либо выделяются с фекалиями. Литохолевая кислота, образуемая этими бактериями из хенодезоксиколата, сравнительно токсична для печени, она может вызывать повреждения печени в условиях застоя желчи.

В желчи обнаружено несколько ферментов, из которых особо следует отметить *щелочную фосфатазу*, так как аналогичный фермент попадает в плазму из остеобластов. Следовательно, повышение активности щелочной фосфатазы в плазме может свидетельствовать о повышенной активности либо остеобластов, либо клеток паренхимы печени; болезни печени сопровождаются избыточным

синтезом щелочной фосфатазы в ней. В желчи человека билирубин находится главным образом в виде ацилгликозидов уроновых кислот (разд. 32.1.2.1). С желчью выделяются также гликозидуронаты других циклических спиртов; они являются главными конечными продуктами в процессе метаболизма тироксина (гл. 42) и некоторых стероидных гормонов (гл. 44 и 45).

Желчные камни состоят из выпавших в осадок обычных компонентов желчи. Практически все камни имеют внутреннее ядро, состоящее из белка, окрашенного желчным пигментом. Наиболее часто встречаются камни, состоящие из чередующихся слоев холестерина и билирубината кальция; они содержат 80% холестерина. Иногда встречаются камни, содержащие 90—98% холестерина. Небольшие камни, состоящие из билирубината кальция, встречаются несколько реже, тогда как камни из чистого билирубина или чистого CaCO_3 чрезвычайно редки у человека, однако наблюдаются у крупного рогатого скота. Образованию камней способствует инфекция и застой желчи. Холестериновые камни образуются в тех случаях, когда секретируемая желчь пересыщена холестерином; эту патологию можно устранить, вводя с пищей хенодезоксихолевую кислоту, которая, как сообщалось, способствует растворению желчных камней у человека. Роль инфекции в возникновении камней хорошо установлена; обычно считают, что с ней связано образование многочисленных камней, состоящих из холестерина, желчных пигментов и кальция. При наличии бактерий увеличивается β -глюкуронидазная активность желчи, что приводит к гидролизу конъюгатов билирубина (разд. 32.1.2.1); освобождающийся билирубин служит ядром для образования камней.

34.10.3. Гормональная регуляция желудочно-кишечного тракта

Желудочно-кишечный тракт содержит большую часть секретирующих гормоны клеток организма, однако в отличие от локализованных вне кишечника клеток эндокринной системы, которые обычно образуют гроздь или отдельные органы (часть пятая настоящей книги), секретирующие гормоны клетки пищеварительного тракта разбросаны среди других клеток слизистой оболочки вдоль большей части желудочно-кишечного тракта. Это обеспечивает возможность согласованного ответа на действие содержимого пищеварительного тракта, находящегося в контакте с обширной поверхностью слизистой. Количество иона HCO_3^- , секретируемого поджелудочной железой в ответ на подкисление содержимого кишечника и последующее выделение секретина, определяется как общим количеством кислоты, выделенной в желудок, так и степенью подкисления среды. Когда pH содержимого кишечника ниже 3,5, панкреатическая секреция максимальна; при pH выше 4,5 выделе-

ние секретина прекращается и уменьшается секреция HCO_3^- поджелудочной железой. Подобным образом, присутствие в кишечнике липидов и полипептидов стимулирует освобождение холецистокинина, вызывающего поступление из поджелудочной железы проферментов и ферментов и выделение желчи; этот процесс продолжается до тех пор, пока липиды и полипептиды остаются в кишечнике.

К настоящему времени четко установлено действие четырех гормонов, образуемых в желудочно-кишечном тракте; к ним относятся гастрин, секретин, холецистокинин и соматостатин. Кроме того, имеется несколько веществ, которые, как предполагают, тоже являются гормонами; однако мишени, на которые направлено их действие, механизм действия и факторы, определяющие их секрецию слизистой пищеварительного тракта, пока еще ясно не определены. Среди этих последних соединений имеется ряд веществ с известной химической структурой, обнаруженных как в мозге, так и в некоторых клетках пищеварительного тракта; это серотонин, адреналин, норадреналин, дофамин, гистамин, мелатонин, *вещество Р*, вазоактивный кишечный пептид (VIP), нейротензин и эндорфины (гл. 37).

Выяснение регулирующего влияния гормонов, выделенных из слизистой кишечника, осложняется не только их многочисленностью, но также и тем, что некоторые гормоны, например холецистокинин, вызывают эффекты различного характера. Помимо стимуляции сокращения желчного пузыря и освобождения поджелудочной железой проферментов и ферментов холецистокинин **стимулирует** выделение HCO_3^- и инсулина поджелудочной железой, усиливает перистальтику кишечника, сокращение желудка и пилорического сфинктера, стимулирует ток печеночной желчи, секрецию бруннеровских желез и т. д. Некоторые из этих эффектов «перекрывают» эффекты других активных соединений, изолированных из слизистой кишечника.

Следует кратко охарактеризовать несколько веществ, выделенных из желудочно-кишечного тракта или обнаруженных в нем, отметив только основные эффекты каждого из них. Желудочный ингибирующий пептид (GIP) (43 остатка) (рис. 34.3) имеет аминокислотную последовательность, несколько напоминающую структуру секретина и глюкагона. GIP тормозит секрецию желудочного сока и эндогенную секрецию гастрина. Уровень GIP в крови повышается при приеме глюкозы и жиров; предполагают, что этот пептид играет роль в секреции инсулина. Вазоактивный кишечный пептид (VIP) (рис. 34.3) содержит 28 остатков; его аминокислотная последовательность обнаруживает гомологию со структурой секретина, глюкагона и GIP. Название этого пептида указывает на некоторые свойства; VIP расширяет сосуды легких и других органов и уменьшает или снимает действие агентов, вызывающих

сокращение гладкой мускулатуры. В желудочно-кишечном тракте VIP тормозит секрецию кислоты, вызванную действием гистамина или гастрина, секрецию пепсина и вызывает расслабление мышц желудка. Он стимулирует секрецию электролитов и воды поджелудочной железой и усиливает ток желчи. *Бомбезин* является 14-членным пептидом, выделенным из кожи некоторых европейских лягушек; при введении собакам он усиливает эффекты холецистокинина и может стимулировать секрецию гастрина и холецистокинина. Существуют данные, указывающие, что двенадцатиперстная кишка выделяет вещество, сходное с бомбезином, способное в свою очередь стимулировать выделение антрального гастрина. *Нейротензин* — тридекапептид, содержащий в первом положении остаток пироглутаминовой кислоты, — находится в высокой концентрации в слизи тонкого кишечника и желудка. Нейротензин имеется также в гипоталамусе и гипофизе и является мощным гипотензивным агентом. *In vitro* он стимулирует сокращение подвздошной кишки морской свинки; этот эффект используется как биологическая проба на нейротензин. Его действие *in vivo* в желудочно-кишечном тракте в качестве сосудисто-активного вещества, возможно, влияющего на секреторную активность или (и) перистальтику кишечника, остается пока недостаточно исследованным.

Подщелачивание содержимого двенадцатиперстной кишки стимулирует увеличение кишечной перистальтики. Этот эффект, по-видимому, зависит от выделения в кровяное русло *мотилина* (рис. 34.3). Получены результаты, указывающие на то, что этот пептид участвует в регуляции нормальной моторики кишечника.

В настоящее время известны два заболевания, связанные с наличием опухолей, вырабатывающих избыточные количества гормонов желудочно-кишечного тракта. Опухоли, называемые *гастроиномами*, вырабатывающие гастрин, возникают в поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке и, более редко, в желудке; они приводят к появлению синдрома Цоллингер — Эллисона, который характеризуется гиперплазией слизистой желудка, повышенной секрецией кислоты и тяжелой язвой желудка. Опухоли, которые выделяют VIP, могут возникать в поджелудочной железе или в структурах нервной ткани; при этом наблюдается панкреатический холероподобный синдром: сильное обезвоживание из-за интенсивного выделения панкреатического сока, содержащего главным образом электролиты и воду.

34.11. Молоко

Во время внутриутробного развития эмбрион получает питательные вещества от матери через плаценту. После рождения питательные вещества поступают в организм новорожденного с моло-

Таблица 34.2

Скорость роста новорожденных и состав молока разных видов млекопитающих

Источник	Время удвоения массы новорожденного, сут	Содержание белка, %	Содержание минеральных веществ, %
Человек	180	1,6	0,2
Лошадь	60	2,0	0,4
Корова	47	3,5	0,7
Коза	19	4,3	0,8
Свинья	18	5,9	0,8
Овца	10	6,5	0,8
Собака	8	7,1	1,3
Кролик	6	10,4	2,5

ком, вырабатываемым молочными железами матери. Подготовка молочных желез к лактации начинается на ранних сроках беременности, и секрция молока обычно начинается в конце беременности; эти процессы находятся под гормональным контролем (гл. 48).

Молоко является уникальным продуктом, содержащим почти полный набор природных веществ, необходимых для питания. Благодаря этому молоко потребляется людьми всех возрастов и используется также для приготовления таких важных продуктов, как сыр и масло. Молоко содержит белки, липиды, углеводы, минеральные соли, витамины и т. д. Из компонентов, количество которых в молоке недостаточно для полноценного питания, нужно отметить железо, медь, а также витамины С и D. Особые питательные свойства молока определяются присутствием нескольких высокопитательных белков, лактозы, ацилглицеринов, содержащих жирные кислоты с короткой цепью, а также кальция и фосфата.

Хотя общий состав молока почти одинаков у всех млекопитающих, концентрации некоторых составных частей значительно варьируют от вида к виду. Сравнение состава молока у животных разных видов позволяет выявить взаимозависимость между скоростью роста детеныша и содержанием белка в молоке (табл. 34.2). По мере увеличения времени, прошедшего с начала лактации, состав молока претерпевает изменения.

34.11.1. Состав молока

В табл. 34.3 приведен средний состав женского и коровьего молока. Основное различие состоит в более высоком содержании неорганических веществ и белка в коровьем молоке и в более высоком содержании углеводов в молоке женщины. Чтобы исполь-

Таблица 34.3
Средний состав женского и коровьего молока

Составная часть	Женское молоко, %	Коровье молоко, %
Вода	87,5	87
Твердый остаток	12,5	13
Белки	1,0—1,5	3,0—4,0
Липиды	3,0—4,0	3,5—5,0
Углеводы	7,0—7,5	4,5—5,0
Минеральные вещества	0,2	0,75

зовать коровье молоко для питания ребенка, его разводят водой для снижения концентрации белка и минеральных солей и добавляют лактозу или другие углеводы в количествах, необходимых для приближения к составу женского молока.

Белый цвет молока обусловлен частично присутствием эмульсии липидов, частично присутствием кальциевой соли казеина, основного белка молока. Наблюдаемый иногда желтый цвет молока вызван присутствием каротиноидных пигментов, например каротина (разд. 3.4.4). рН свежего молока обычно составляет 6,6—6,8. Нестерилизованное молоко быстро скисает в результате брожения, вызванного микроорганизмами.

34.11.1.1. Минеральные вещества

Содержание неорганических компонентов в женском и коровьем молоке очень сходно (табл. 34.4). Обращает на себя внимание высокое содержание кальция, фосфора, калия, натрия, магния и хлора. Медь и железо присутствуют в небольших количествах. Вероятно, их достаточно для грудного младенца, однако если молоко остается единственной пищей подрастающего ребенка, у него развивается характерная анемия, причиной которой является недостаток меди и железа.

Молоко как продукт питания можно считать идеальным источником кальция и фосфора. Эти элементы необходимы всем клеткам и в больших количествах используются для образования костей и зубов. Благодаря секреторной активности молочной железы достигается значительное различие в концентрациях неорганических компонентов крови и молока. Отношения молярных концентраций в молоке и плазме крови (приведенные в скобках) показывают, что содержание натрия (0,13) и хлора (0,25) в молоке существенно ниже, чем в плазме, тогда как содержание кальция (14), калия (7), магния (4) и фосфата (7) значительно выше.

Таблица 34.4

Распределение минеральных веществ в молоке, %^a

Источник	Ca	Mg	P	Na	K	Cl
Женское молоко	16,7	2,2	7,3	5,3	23,5	16,5
Коровье молоко	16,8	1,7	11,6	5,3	20,7	13,6

^a Holt L. E., Courtney A. M., Fales H. L., Am. J. Dis. Child., 10, 229 (1915).**34.11.1.2. Лактоза**

Этот дисахарид, состоящий из галактозы и глюкозы, присутствует только в молоке. Свободная галактоза не обнаруживается в сколько-нибудь значительных количествах в тканях млекопитающих или в других жидкостях организма; она образуется в молочной железе из глюкозы крови. Биосинтез и использование лактозы описаны в предыдущих разделах книги (разд. 8.7.2.3 и 14.1.4).

34.11.1.3. Липиды

Липиды молока в основном являются триацилглицеринами, они диспергированы в виде очень небольших глобул. Жир коровьего молока содержит все насыщенные жирные кислоты с четным числом углеродных атомов — от масляной до стеариновой; около 10% всего жира составляют ацилглицерины жирных кислот с короткой цепью. Доминирующими жирными кислотами являются олеиновая (32%), пальмитиновая (15%), миристиновая (20%), стеариновая (15%) и лауриновая (6%). Имеются также небольшие количества фосфоглицеридов и холестерина. Жир женского молока не содержит жирных кислот с короткой цепью (короче декановой), отличаясь этим от жира коровьего молока. Количества других жирных кислот в женском и коровьем молоке сходны.

34.11.1.4. Витамины

Молоко чрезвычайно богато витамином А и рибофлавином. Витамин С (аскорбиновая кислота), витамин D, тиамин, пантотеновая кислота и ниацин присутствуют в меньших количествах. Пастеризация разрушает большую часть витамина С. В пищу грудных детей часто включают дополнительные количества витаминов С и D.

34.11.1.5. Белки

Основным белком коровьего молока является казеин, на долю которого приходится около 80% белкового азота. После удаления сливок снятое молоко подкисляют до pH 4,7, что вызывает выпадение казеина в осадок. Надосадочная жидкость представляет собой сыворотку, содержащую около 20% общего белка. При некоторых способах выработки сыра молоко подкисляется молочной кислотой, образующейся в процессе брожения.

Неочищенный казеин — это смесь нескольких белков сходной структуры, различающихся по аминокислотному составу и электрофоретически; их удалось отделить друг от друга и получить в индивидуальном состоянии. В порядке понижения электрофоретической подвижности при щелочных значениях pH основные компоненты обозначают как α -, β -, γ - и κ -казеины. Казеины α и β имеют высокое содержание фосфата, который присутствует главным образом в виде О-фосфосериновых остатков.

β -Казеин коровьего молока содержит 209 остатков (M 23000); среди первых 35 остатков от N-конца молекулы имеется 5 фосфосеринов. Этот белок обладает сильно выраженным гидрофобным характером и не содержит цистеина и цистина. Интересно отметить, что в молоке происходит протеолиз части β -казеина, приводящий к образованию шести разных полипептидных фрагментов, в частности γ -казеина. Казеины не имеют определенной третичной структуры, существуя в растворе в виде неупорядоченных клубков. Таким образом, эти белки идеально приспособлены для быстрого протеолиза и поэтому служат хорошим источником аминокислот. Так как значительная часть фосфора молока находится в составе казеина, а последний присутствует главным образом в виде казеината кальция, то два важных компонента молока — фосфор и кальций — оказываются связанными с казеином. У разных видов содержание кальция и фосфата варьирует в зависимости от содержания казеина, чего и следовало ожидать, учитывая характер связывания этих веществ с казеином. Наряду с фосфатом с казеинами ковалентно связаны полисахариды, содержащие галактозу, галактозамин и N-ацетилнейраминую кислоту; на их долю приходится приблизительно 5 масс.% белка.

Как указано выше, при добавлении кислоты к молоку казеин выпадает в осадок в области pH, соответствующей его изоэлектрической точке. Сычуг (четвертый желудок) жвачных животных содержит протеиназу *химозин* (прежнее название — *реннин*), который вызывает свертывание молока при pH 7. Химозин отщепляет (только от κ -казеина) недиализуемый гликопептид, растворимый в 12%-ной трихлоруксусной кислоте. Остающаяся часть молекулы, называемая *параказеином*, реагирует с кальцием, образуя нерастворимый сгусток. Желудок человека не содержит хи-

мозина; этот фермент обладает лишь относительно слабой протеолитической активностью. Пепсин также способен катализировать превращение казеина в параказеин; эта стадия является первой при переваривании казеина в желудке ребенка. По структуре химозин гомологичен пепсину, что указывает на общее происхождение этих двух протеиназ.

Белки сыворотки молока, по-видимому, столь же многочисленны, как и белки сыворотки крови, о чем можно судить по сложности электрофоретических диаграмм, полученных при анализе этой жидкости. Основным белком сыворотки коровьего молока является β -лактоглобулин, который получен в кристаллическом виде и составляет около 50—60% всего белка сыворотки. α -Лактальбумин (разд. 8.7.2.3) — один из двух белков, необходимых для синтеза лактозы. Другие важные белки сыворотки коровьего молока — это иммуноглобулины (см. ниже), составляющие около 10% всего белка сыворотки. β -Лактоглобулин находится только в молоке жвачных.

В молоке имеется много ферментов: *лактопероксидаза*, полученная в кристаллическом виде, *ксантиноксидаза*, *липаза*, *протеиназа* и т. д. Так как щелочная фосфатаза молока инактивируется при нагревании медленнее, чем гибнут бактерии, определение фосфатазной активности молока используют для проверки эффективности пастеризации. Имеют ли перечисленные ферменты значение в физиологии образования молока, остается неясным.

Женское молоко не только содержит значительно меньше белка, чем коровье (табл. 34.3), но отличается также распределением белков по фракциям. Казеин составляет только около 40% белков, а 60% приходится на белки сыворотки. Однако состав казеинов женского молока сходен с составом молока коровы. Другие белки женского молока охарактеризованы недостаточно.

Молоко содержит небольшое количество альбумина, иммунологически идентичного с сывороточным альбумином. Иммуноглобулиновая фракция молока богата IgA, подобно другим секретам (разд. 30.1.1), и по составу сходна с соответствующей фракцией сыворотки крови, однако отличается по относительным количествам разных типов иммуноглобулинов.

34.12. Молозиво

Молозивное молоко, или молозиво, выделяющееся в течение первых нескольких дней после родов, значительно отличается от обычного молока по физическим и биологическим свойствам. При кипячении свежее молоко не свертывается, но на его поверхности образуется пленка, содержащая казеин и соли кальция. Если же вскипятить молозиво, то образуется массивный коагулят. Эта раз-

ница в физических свойствах обусловлена гораздо более высоким содержанием белков в молозиве и несколько отличным его составом. Коровье молоко содержит около 4% белков, 80% которых составляет казеин. Молозиво может содержать до 20% белков, и преобладающая их часть приходится на долю иммуноглобулинов, которые у разных животных составляют от 40 до 55% общего белка. В число этих глобулинов входят все антитела, обнаруживаемые в материнской крови; они обеспечивают передачу иммунитета новорожденным у копытных (разд. 30.1.6). Основное изменение состава и содержания белка при переходе от молозива к молоку заключается в значительном снижении количества иммуноглобулинов, наступающем через несколько дней после начала лактации. У новорожденного теленка всасывание этих глобулинов в желудочно-кишечном тракте может происходить только в самые первые дни после рождения, однако приобретенные пассивно антитела обнаруживаются в его крови в течение нескольких месяцев. Содержание белка в молозиве женщины лишь в 2 или 3 раза превышает его содержание в молоке. Это превышение связано в основном с увеличением количества иммуноглобулинов, хотя данные о всасывании антител в кишечнике грудного ребенка отсутствуют.

Липиды молозива коровы обычно имеют темно-желтый или оранжевый цвет, обусловленный главным образом β -каротином, — предшественником витамина А (разд. 3.4.4). Молозиво содержит в 50—100 раз больше β -каротина, чем обычное молоко. По сравнению с молоком в молозиве обнаруживаются большие количества рибофлавина, ниацинамида и других витаминов. Таким образом, потребление молозива заметно увеличивает жизнеспособность новорожденного млекопитающего.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Adler F. H.*, Physiology of the Eye, 4th ed., The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1965.
- Andersson S.*, ed., Frontiers in Gastrointestinal Hormone Research, Nobel Symposium XVI, Almquist and Wiksell, Uppsala, 1972.
- Beaumont W.*, Experiments and Observation of the Gastric Juice: The Physiology of Digestion, reprinted by F. P. Allen, Plattsburgh, N. Y., 1933.
- Code C. F.*, Handbook of Physiology, sec. 6, Alimentary Canal, American Physiological Society, Washington, D. C., 1968.
- Crone C., Lassen N. A.*, eds., Capillary Permeability, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Davenport H. W.*, Physiology of the Digestive Tract, 4th ed., Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1977.
- Davson H.*, Physiology of the Cerebrospinal Fluids, The Williams, & Wilkins Company, Baltimore, 1967.

- Dawson H.*, The Eye, vol. 1, Vegetative Physiology and Biochemistry, 2d ed., Academic Press, Inc., New York, 1969.
- Gray C. H.*, Bile Pigments in Health and Disease, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1961.
- Hemmings W. A.*, ed., Maternofoetal Transmission of Immunoglobulins, Cambridge University Press, Cambridge, 1975.
- Larson B. L.*, *Smith V. R.*, eds., Lactation. A Comprehensive Treatise, vols. 1 to 3, Academic Press, Inc., New York, 1974.
- McKenzie H. A.*, ed., Milk Proteins: Chemistry and Molecular Biology, vols. 1 and 2, Academic Press, Inc., New York, 1970, 1971.
- Nair P. P.*, *Kritchevsky D.*, The Bile Acids, vols. 1 and 2, Plenum Publishing Corporation, New York, 1971, 1973.
- Schneyer L. H.*, *Schneyer C. A.*, eds., Secretory Mechanisms of Salivary Glands, Academic Press, Inc., New York, 1967.
- Thompson J. C.*, ed., Gastrointestinal Hormones: A Symposium, University of Texas Press, Austin, 1975.
- Yoffey J. M.*, *Courtice F. C.*, Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex, Academic Press, Inc., New York, 1970.

Обзорные статьи

- Benson J. A., Jr.*, *Rampone A. J.*, Gastrointestinal Absorption, *Annu. Rev. Physiol.*, 28, 201—226, 1966.
- Cort J. H.*, *Thompson A. E.*, eds., Symposium on the Regulation of Body Fluid Volume, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 46, 287—354, 1968.
- Gauer O. H.*, *Henry J. P.*, *Behn C.*, The Regulation of Extracellular Fluid Volume, *Annu. Rev. Physiol.*, 32, 547—595, 1970.
- Gregory R. A.*, Secretory Mechanisms of the Digestive Tract, *Annu. Rev. Physiol.*, 27, 395—414, 1965.
- Gregory R. A.*, The Gastrointestinal Hormones: A Review of Recent Advances, *J. Physiol.*, 241, 1—32, 1974.
- Hofman A. F.*, *Small D. M.*, Detergent Properties of Bile Salts: Correlation with Physiological Function, *Annu. Rev. Med.*, 18, 333—376, 1967.
- Johnson L. R.*, Gastrointestinal Hormones and Their Functions, *Annu. Rev. Physiol.*, 39, 135—158, 1977.
- Pappenheimer J. R.*, Passage of Molecules through Capillary Walls, *Physiol. Rev.*, 33, 387—423, 1953.
- Rayford P. L.*, *Miller T. A.*, *Thompson J. C.*, Secretin, Cholecystokinin and Newer Gastrointestinal Hormones, *New Engl. J. Med.*, 294, 1093—1101, 1157—1164, 1976.
- Walsh J. H.*, *Grossman M. I.*, Gastrin, *New Engl. J. Med.*, 292, 1324—1334, 1337—1384, 1975.

Глава 35

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И СОСТАВ МОЧИ

35.1. Почка

В предыдущей главе описаны секреты специального состава, вырабатываемые различными клетками из компонентов артериальной плазмы. Почка — главный секреторный орган организма, а жидкость, вырабатываемая ею из компонентов плазмы, — это моча. Объем и состав мочи в отличие от других секретов могут колебаться в исключительно широких пределах; именно благодаря своей способности изменять состав мочи в зависимости от состояния метаболизма и изменения условий окружающей среды почка эффективно участвует в регуляции объема и состава внеклеточной жидкости.

В почке человека содержится около миллиона функциональных единиц — нефронов. Моча образуется в результате осуществления трех процессов, происходящих в каждом нефроне: 1) ультрафильтрации через капилляры клубочка, 2) избирательной реабсорбции жидкости и растворенных веществ в проксимальном канальце, петле Генле, дистальном канальце, собирательной трубке и 3) избирательной секреции в просвет проксимальных и дистальных канальцев.

В организме здорового взрослого человека массой 70 кг клубочки профильтровывают приблизительно 125 мл/мин. Эта жидкость рассматривается как безбелковый ультрафильтрат плазмы. Предпринимались попытки определить максимальный размер частиц, способных проникать через мембрану клубочков, в состав которой входят гликопротеиды и коллагеноподобный белок. Полипептиды и относительно небольшие белки, в том числе гемоглобин и миоглобин, легко переходят в мочу, если они находятся в плазме, а сывороточный альбумин появляется в моче только в особых случаях. Эти наблюдения позволили предположить, что мембрана клубочков должна иметь поры с радиусом 2 нм, однако поры не удается обнаружить при электронной микроскопии. Нормальный клубочек может пропускать значительное количество сывороточного альбумина, который затем реабсорбируется в канальце. В условиях отсутствия реабсорбции при концентрации альбу-

мина в фильтрате 5 мг/100 мл должна была бы наблюдаться протеинурия 9 г/сут. При прохождении по проксимальному каналцу 70—80% клубочкового фильтрата реабсорбируется, так что в петлю Генле поступает примерно 25—30 мл/мин. Эта жидкость не содержит глюкозы и является изотонической; вследствие реабсорбции HCO_3^- ее pH ниже, чем pH плазмы. Процессы реабсорбции в проксимальном каналце относительно мало зависят от состава жидкостей организма. Образование мочи завершается в петле Генле, дистальных каналцах и собирательных трубках, из которых моча вытекает со скоростью 0,5—2,0 мл/мин. В клетках этих структур функционируют специальные механизмы для реабсорбции воды и различных электролитов и неэлектролитов и для выделения в мочу ионов NH_4^+ , H^+ , K^+ и других. Таким образом, именно здесь происходит окончательное формирование состава и объема мочи, обеспечивающее регуляцию и постоянство *внутренней среды*.

35.1.1. Клиренс (коэффициент очищения)

Этот термин используется для характеристики процесса удаления какого-либо вещества из крови при прохождении ее через почки; он характеризует эквивалентный объем плазмы крови, в котором содержится такое количество данного вещества, которое выделяется в мочу за 1 мин. Таким образом, клиренс, или коэффициент очищения, — это скорость, имеющая размерность миллилитры (плазмы) в минуту:

$$C = \frac{UV}{P}$$

где U — концентрация вещества в моче, V — объем мочи, образующейся в единицу времени (мл/мин), P — концентрация вещества в плазме, C — клиренс (мл/мин).

Клиренс вещества, концентрации которого в плазме и фильтрате клубочков одинаковы и которое не реабсорбируется и не секретируется эпителием канальцев, является мерой скорости клубочковой фильтрации. Инулин, маннит и (в меньшей степени) креатинин отвечают этому критерию. Для всех этих веществ величина клиренса около 125 (мл/мин)/1,73 м² поверхности (тела) у мужчин и несколько ниже у женщин. Из этого следует, что любое вещество, которое полностью фильтруется в клубочках, но имеет меньшую величину клиренса, чем инулин (и не связано с белками плазмы), должно реабсорбироваться при прохождении клубочкового фильтрата по канальцам. Такими веществами являются в первую очередь Na^+ , Cl^- , K^+ , вода, глюкоза, мочевины, аминокислоты и мочевины. Далее, любое вещество, клиренс

которого выше, чем у инулина, должно секретироваться в мочу клетками канальцев. К числу таких веществ относятся ионы NH_4^+ , H^+ и N^1 -метилникотинамид, а также ряд других веществ, в частности пенициллин, *п*-аминогиппуровая кислота (ПАГ) и фенол-сульфоталеин. Канальцевая секреция ПАГ столь эффективна, что при умеренной концентрации ее в плазме она остается в крови почечной вены в очень незначительном количестве. В таких условиях клиренс ПАГ является мерой общего тока плазмы через почки, он составляет примерно $650 \text{ (мл/мин)}/1,73 \text{ м}^2$. Отношение клиренса инулина к клиренсу ПАГ называется *фильтруемой долей*, в норме она составляет приблизительно 18%.

35.1.2. Транспортный максимум T_m

Другой параметр экскреторной функции почек — *транспортный максимум* T_m , т. е. максимальная способность почек либо реабсорбировать, либо секретировать данное вещество. Так, например, поскольку экскреции глюкозы практически не происходит, если концентрация ее в плазме составляет 100 мг/100 мл, то в проксимальных канальцах почки должно реабсорбироваться 125 мг глюкозы в 1 мин. Однако при искусственном повышении концентрации глюкозы в плазме до 400 мг/100 мл, когда скорость клубочковой фильтрации глюкозы будет равна 500 мг/мин, выделение глюкозы составит 200 мг/мин. Разность (300 мг/мин) соответствует максимальной скорости, с которой почки могут реабсорбировать глюкозу; она обозначается как T_m для глюкозы. Аналогично, если повышать концентрацию ПАГ до тех пор, пока она не появится в крови почечной вены в определенных количествах, то максимальное количество ПАГ, переходящее в мочу за минуту, является секреторным T_m для ПАГ.

35.2. Почечные экскреторные механизмы

35.2.1. Электролиты

35.2.1.1. Натрий, хлориды и вода

Около 75% ионов Na^+ , Cl^- и воды из клубочкового фильтрата реабсорбируется в проксимальных канальцах благодаря активному процессу, в ходе которого ионы Na^+ избирательно удаляются из содержимого канальцев за счет активного транспорта; анионы переносятся пассивно в соответствии с электрохимическим градиентом, возникающим при переносе Na^+ , а вода пассивно и изосмотически переносится вместе с растворенными веществами. В результате за минуту из проксимальных канальцев уходит около 30 мл фильтрата.

Последующее регулирование объема и осмоляльности мочи осуществляется возможным благодаря 1) функционированию натриевого насоса в клетках петли Генле, дистальных отделов канальца и собирательной трубочки, 2) регуляции водопроницаемости дистальных канальцев и собирательных трубочек гормоном вазопрессинном (гл. 48), 3) строению почки. В клетках восходящего колена петли Генле, имеющей форму шпильки для волос, функционирует ориентированный наружу натриевый насос, в то же время эти клетки относительно непроницаемы для воды. Хлорид может переноситься как пассивно по электрохимическому градиенту, так и путем активного транспорта. В результате переноса электролитов устанавливается градиент концентрации (примерно 200 мосмоль/л) между жидкостью в восходящем колене петли и жидкостью окружающей интерстициальной ткани. Следует также учесть, что с этой же интерстициальной жидкостью приходит в осмотическое равновесие жидкость, находящаяся в тонкостенном водопроницаемом нисходящем колене; в результате увеличивается осмоляльность жидкости, поступающей в восходящее колено. При прохождении жидкости по дистальному канальцу вода уходит и осмотическое равновесие восстанавливается. Натрий может выкачиваться из дистального канальца в результате активного транспорта, скорость которого регулируется гормоном коры надпочечников альдостероном (гл. 45). Секретия альдостерона возрастает, когда необходимо удерживать Na^+ , т. е. когда абсолютная концентрация $[\text{Na}^+]$ в плазме ниже нормы. Действие альдостерона может привести к почти полному удалению ионов Na^+ из мочи. Этот регуляторный процесс слабо выражен при повышенной величине $[\text{Na}^+]$ в плазме.

По мере продвижения жидкости по собирательной трубочке она должна еще раз пройти через участок повышенной осмоляльности жидкости окружающей ткани. Эпителий собирательных трубочек почти совершенно непроницаем для ионов Na^+ , в то же время его проницаемость для воды регулируется гормоном вазопрессинном (гл. 48). В отсутствие последнего трубочка относительно непроницаема для воды, жидкость в ней не может уравновеситься с окружающей средой, и в результате выделяется очень разбавленная моча. При повышении количества вазопрессина проницаемость для воды возрастает, и при достаточно высокой активности вазопрессина осмоляльность жидкости в трубочке уравнивается с гипертонической окружающей средой (до попадания в более крупные мочевые протоки). Вазопрессин оказывает сходное влияние и на проницаемость для воды эпителия мочевого пузыря жабы. Гормон стимулирует образование cAMP (гл. 48), который и в отсутствие гормона вызывает увеличение проницаемости для воды. Функционирование рассматриваемой системы «противотока» показано на рис. 35.1. Ясно, что образование мочи, более

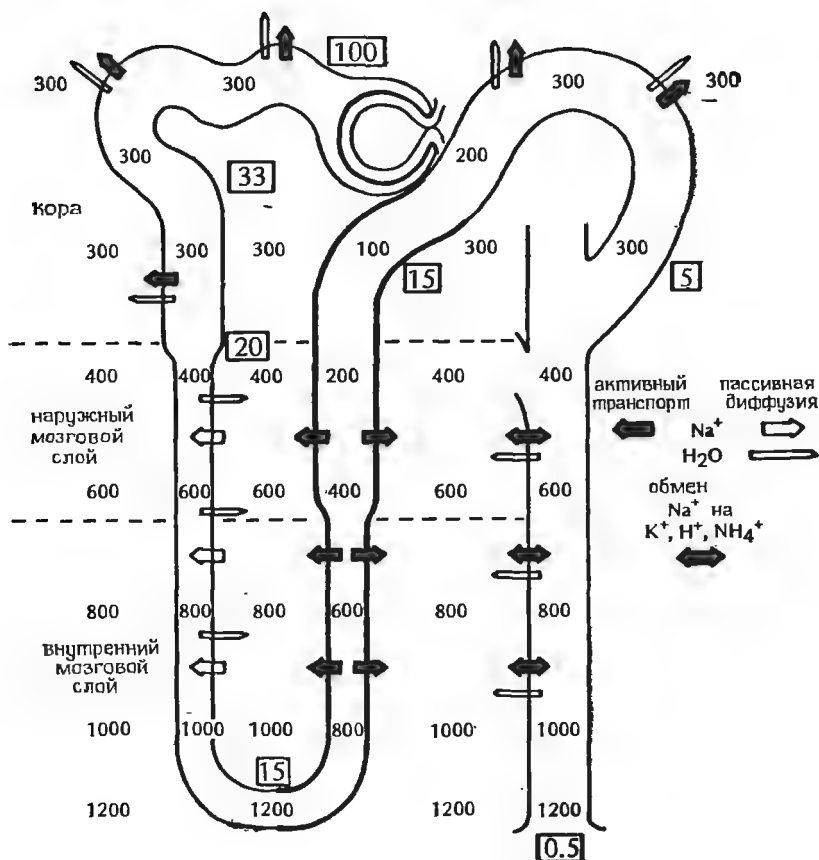


Рис. 35.1. Схема пассивного и активного обмена воды и ионов в нефроне в процессе образования гипертонической мочи. Концентрации канальцевой мочи и окружающей канальцы жидкости даны в миллиосмолях на литр. Большие цифры в рамках обозначают долю клубочкового фильтрата (в %), остающуюся в канальце на каждом уровне. Согласно недавно полученным данным, хлорид активно транспортируется в восходящем колене петли Генле. [Pitts R. F., Physiology of the Kidney and Body Fluids, 3d ed., p. 134, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1974.]

концентрированной, чем жидкость в нижней части петли Генле, невозможно.

Еще одна группа факторов, простагландины (гл. 19), синтезируется почкой и оказывает выраженное действие на выделение почкой ионов Na^+ и H_2O . Простагландины A_2 или E_2 при внутривенном введении собакам и людям вызывают резкое увеличение

выведения натрия с мочой и диурез. Это действие связывают с перераспределением крови в почке от коркового слоя к мозговому, которое сопровождается торможением реабсорбции Na^+ .

35.2.1.2. Калий

Почечные механизмы выделения K^+ эффективно предотвращают задержку калия и развитие гиперкалиемии. Однако даже при безкалевой диете здоровый взрослый человек может выделять 20—30 мэкв. K^+ в сутки. Хотя это количество могло бы выделяться за счет 750 мэкв. K^+ , ежедневно фильтруемых через клубочки, K^+ реабсорбируется в основном при прохождении жидкости по проксимальным канальцам; фактически большая часть K^+ мочи секретируется в дистальных канальцах. На функционирование секреторного механизма указывает то, что клиренс K^+ может превышать клиренс инулина.

Хотя вполне вероятно, что реабсорбция в проксимальных канальцах является результатом специфического активного транспорта, секреция K^+ в дистальном канальце осуществляется путем обмена на Na^+ . Только при нарушении реабсорбции Na^+ , например при недостаточности коры надпочечников, секреция K^+ снижается, и может наступить гиперкалиемия. Таким образом, оказывается, что механизм этого обмена $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+$ является частью контролируемого альдостероном процесса реабсорбции Na^+ в дистальном канальце (гл. 45). Нормальная работа этого механизма обеспечивает ежедневное выделение примерно 25 мэкв. K^+ даже при отсутствии введения K^+ или при пониженной $[\text{K}^+]$ в плазме. Усиленная реабсорбция Na^+ при гиперактивности коры надпочечников (гл. 45) приводит к повышенному выделению K^+ и угрожающему снижению содержания калия в организме.

35.2.1.3. Подкисление мочи

При тяжелом ацидозе $[\text{H}^+]$ в моче может в 1000 раз превышать концентрацию этих ионов плазме, из которой она образуется. Это подкисление начинается в проксимальных канальцах и завершается в дистальных канальцах и в собирательных трубках. Хотя избирательная реабсорбция HPO_4^{2-} и диссоциация растворенного в клубочковом фильтрате CO_2 (H_2CO_3) могут объяснить подкисление мочи у людей, употребляющих обычную пищу (с кислой золой), только этим механизмом нельзя объяснить максимальную способность почки образовывать кислую мочу. Полагают, что основным механизмом подкисления мочи является обмен катионов в канальцах, схематически изображенный на рис. 35.2.

По существу, предполагаемый механизм включает образование CO_2 в процессе метаболизма клеток дистального канальца, гид-

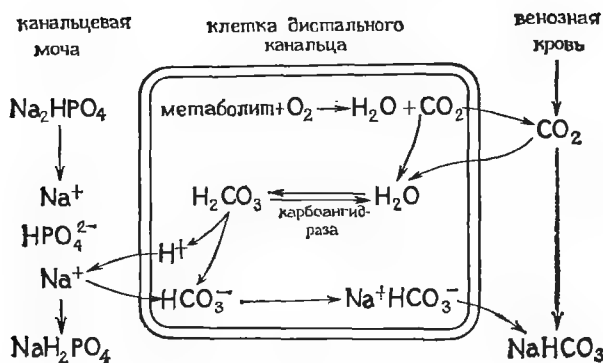


Рис. 35.2. Схема процесса подкисления мочи, происходящего в результате катионного обмена в канальцах. [Pitts R. F., *Am. J. Med.*, 9, 356 (1950).]

ратацию CO_2 с образованием H_2CO_3 , катализируемую карбоангидразой, диссоциацию H_2CO_3 на H^+ и HCO_3^- и обмен Na^+ на H^+ через обращенную в просвет канальца мембрану клетки. Полагают, что Na^+ и HCO_3^- диффундируют затем к противоположной стороне клетки, где может происходить обратный процесс, что приводит к переходу Na^+ клубочкового фильтрата в венозную кровь вместе с HCO_3^- , образующимся из H_2CO_3 . После обмена H^+ на Na^+ плазмы крови, H^+ соединяется с HCO_3^- , а карбоангидраза катализирует образование CO_2 , который затем диффундирует в плазму. Отсутствие подкисления мочи и увеличение выделения Na^+ после введения ингибиторов карбоангидразы подтверждают концепцию обмена $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ и позволяют предположить, что клеточный CO_2 является источником основной части секретируемых протонов. В пользу этого предположения говорит также то обстоятельство, что максимальная скорость подкисления мочи (число миллиэквивалентов H^+ в 1 мин) ориентировочно соответствует интенсивности дыхания почечных клеток (в миллимолях CO_2 за 1 мин).

Таким образом, секреция как H^+ , так и K^+ дистальным канальцем осуществляется путем обмена с Na^+ . Это не разобщенные процессы; ингибирование карбоангидразы приводит к подщелачиванию мочи и снижению реабсорбции Na^+ , оно может сопровождаться трех- и пятикратным увеличением $[\text{K}^+]$ в моче; последнее может усиливаться при низкой $[\text{Cl}^-]$. При состояниях, характеризующихся дефицитом калия, когда секреция K^+ относительно ограничена, процесс подкисления усиливается; экскретируется кислая моча с низкой $[\text{K}^+]$, и $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме может возрастать до 50—60 мэкв./л. Наоборот, при выделении необычно больших количеств K^+ , как, например, после введения K^+ , образуется щелоч-

ная моча. При дыхательном ацидозе, когда давления p_{CO_2} в плазме и клетках повышено, моча кислая и $[K^+]$ в ней низкая, тогда как при дыхательном алкалозе моча щелочная и $[K^+]$ в ней высокая. Эти наблюдения наводят на мысль о возможной конкуренции между K^+ и H^+ за какой-то компонент механизма обмена этих катионов с Na^+ . Эта конкуренция является, вероятно, одним из компонентов регулируемого альдостероном процесса реабсорбции Na^+ . Подкисления мочи не происходит в отсутствие альдостерона, и оно усиливается при введении альдостерона или повышенной секреции его опухолью надпочечников (гл. 45).

35.2.1.4. Бикарбонат

Обычно почки выделяют очень небольшое количество HCO_3^- . Его концентрация в моче при pH 6,0 или ниже ничтожна. Большая часть HCO_3^- , профильтрованного клубочком, реабсорбируется в основном в проксимальном канальце. Хотя реабсорбция части HCO_3^- является пассивным процессом, подобным поведению Cl^- в этом участке нефрона, весьма вероятно, однако, что реабсорбция HCO_3^- происходит также при секреции H^+ . Об этом говорит повышение T_m реабсорбции HCO_3^- при возрастании p_{CO_2} в плазме. Во всяком случае, жидкость, поступающая в дистальный канал, содержит 10—15 мэкв. HCO_3^- в 1 л. Хотя в этом канальце и может функционировать некий механизм поглощения HCO_3^- , реабсорбция HCO_3^- происходит главным образом за счет обмена $Na^+ - H^+$, как это описано выше при рассмотрении процесса подкисления мочи. В этом случае клеточная H_2CO_3 служит источником протона, который обменивается с Na^+ ; HCO_3^- в просвете канальца принимает этот протон и дегидратируется, образующийся CO_2 может диффундировать в окружающую канальцы кровь или вновь гидратироваться в клетке. В любом случае возвращающийся в кровь HCO_3^- образуется при диссоциации внутриклеточной H_2CO_3 . При прочих постоянных условиях этот механизм обеспечивает возвращение в плазму всего фильтруемого HCO_3^- при $[HCO_3^-]$ в плазме 24—28 мэкв./л. При более высокой $[HCO_3^-]$ практически весь избыток HCO_3^- остается в моче, которая оказывается в этом случае щелочной. Таким образом, может выделяться моча, содержащая до 250 мэкв./л HCO_3^- .

Основными факторами, определяющими функцию канальцевого эпителия при подкислении мочи, являются (за некоторыми исключениями) внутриклеточные $[H^+]$ и $[K^+]$. При низком p_{CO_2} (дыхательный алкалоз) отношение $KHCO_3/H_2CO_3$ в клетке повышено, источник H^+ невелик, однако $[K^+]$ нормальна, и выделяется содержащая K^+ щелочная моча. При дыхательном ацидозе, когда p_{CO_2} высоко, содержание внутриклеточного CO_2 увеличено и по-

этому повышена $[H^+]$, следует ожидать выделения кислой мочи. При увеличении $[K^+]$ в плазме, например после введения KCl , должна повыситься внутриклеточная концентрация K^+ ; последний успешно конкурирует с протонами клетки; моча при этом становится щелочной. При уменьшении содержания калия в организме наблюдается обратная ситуация. Труднее объяснить с рассматриваемых позиций метаболические алкалоз и ацидоз. В первом случае предполагается, что доминирующим фактором является повышенная нагрузка на почки, создаваемая профильтрованным HCO_3^- , и рН мочи будет определяться количеством оставшегося после реабсорбции (24—28 мэкв. в 1 л клубочкового фильтрата) HCO_3^- . Частичная нейтрализация может осуществляться путем повышения pCO_2 за счет респираторной компенсации. Наконец, при метаболическом ацидозе, характеризующемся выраженным снижением pCO_2 и, следовательно, уменьшенной клеточной $[H_2CO_3]$, доминирующим фактором является нарастание $[H^+]$ во внеклеточной жидкости. Обмениваясь на клеточный K^+ , протоны могут титровать HCO_3^- и другие клеточные буферные системы, снижая тем самым клеточный рН, несмотря на низкое pCO_2 ; в результате снижается рН мочи. Эти взаимоотношения приведены в табл. 35.1.

Таблица 35.1

Факторы, определяющие рН мочи

	Плазма			Клетки			Моча		
	$[H_2CO_3]$	$[HCO_3^-]$	$[K^+]$	$[H_2CO_3]$	$[HCO_3^-]$	$[H^+]$	$[K^+]$	$[HCO_3^-]$	$[H^+]$
Дыхательный алкалоз	↓	—	↑	↓	—	↓	↑	↑	↓
Дыхательный ацидоз	↑	—	↓	↑	—	↑	↓	↓	↑
Введение калия	—	—	↑	—	—	—	↑	↑	↓
Недостаток калия	—	—	↓	—	—	—	↓	↓	↑
Метаболический алкалоз	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑	↓
Метаболический ацидоз	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↑

35.2.1.5. Выделение аммиака

При определении в почках артерио-венозной разницы в концентрации глутамина было установлено, что у собак с ацидозом $2/3$ аммиака мочи образуется из амидного азота глутамина артериаль-

ной крови (при алкалозе глутамин практически не удаляется из крови при прохождении ее через почку). Остальная $\frac{1}{3}$ аммиака мочи образуется из α -аминоазота аминокислот. При инкубации срезов почки *in vitro* в растворе аминокислот образуются α -кетокислоты и аммиак в результате переаминирования с α -кетоглутаратом и последующего окисления глутамата за счет NAD^+ (разд. 21.4.3.1).

Таким образом, можно объяснить образование всего NH_3 мочи за счет глутамина и α -аминокислот, содержащихся в крови, проходящей через почку.

Ацидоз влияет в почке на митохондриальный транспорт глутамина, являющегося субстратом для фосфатзависимой глутаминазы; в результате происходит увеличение образования аммиака.

Таким образом, повышенное выделение аммиака с мочой при метаболическом ацидозе отражает функционирование комплексного биохимического регуляторного механизма, при котором скорость образования продукта ферментом регулируется скоростью поступления субстрата.

Кажется вполне вероятным, что не NH_4^+ , а NH_3 диффундирует через эпителий, выстилающий каналы и соединительную трубочку, и нейтрализуется ионом H^+ , выделяемым в ходе описанного выше ионообменного процесса. Уровень $[\text{H}^+]$ в моче снижается; в результате оказывается возможным обмен большего количества Na^+ на H^+ ; при этом Na^+ возвращается в венозную кровь. Далее, если диффундирует NH_3 , а не NH_4^+ , устанавливается более высокий градиент концентрации, способствующий экскреции NH_3 . В том случае, когда жидкость в просвете канальцев щелочная, образование NH_4^+ подавляется, диффузия и экскреция NH_3 ограничиваются, поскольку его равновесная концентрация должна быть при этом низкой. Однако $[\text{H}^+]$ в моче не является единственным фактором, регулирующим выделение аммиака. Так, при возникновении ацидоза должно пройти несколько дней до начала максимального выделения NH_3 , несмотря на постоянное образование очень кислой мочи. Об этом свидетельствует также сравнение выделения аммиака с мочой у двух групп собак, одна из которых находилась в состоянии ацидоза (вызванного введением NH_4Cl) уже в течение нескольких дней, а другая получила NH_4Cl только в начале основного эксперимента; затем состояние обеих групп животных «нормализовали» путем медленного вливания NaHCO_3 ; оказалось, что при идентичных значениях pH мочи животные первой группы выделяли примерно в три раза больше аммиака, чем животные второй группы. Это может быть частично связано с «адаптивным» возрастанием при хроническом ацидозе активности почечной глутаминазы или аминотрансферазы.

Хотя при метаболическом ацидозе наблюдается возрастание активности почечной глутаминазы, оно не является достаточной предпосылкой для повышенного выделения аммиака. Механизм адаптации неизвестен; возможно, определенную роль в ней играет кора надпочечников, поскольку у адреналэктомированных животных после введения NH_4Cl выделяется значительно меньше аммиака, чем у контрольных.

35.2.1.6. Фосфат и кальций

Клиренс фосфата при всех условиях меньше клиренса инулина. На наличие активного процесса абсорбции указывают значение T_m реабсорбции фосфата, снижение ее под влиянием паратгормона (гл. 43), отсутствие реабсорбции при снижении сывороточной $[\text{K}^+]$ и конкурентное действие арсената. Абсорбция фосфата происходит, вероятно, в проксимальном канальце. О механизмах увеличения экскреции фосфата при ацидозе и алкалозе ничего не известно.

Содержание кальция в моче быстро возрастает при незначительном повышении его концентрации в плазме. Это свидетельствует о том, что канальцы (в норме) действуют почти на пределе своей реабсорбционной способности (или реабсорбционного T_m) для Ca^{2+} .

35.2.2. Неэлектролиты

35.2.2.1. Мочевина

Мочевина служит главным примером хорошо диффундирующего вещества, которое не подвергается активной реабсорбции и не секретируется канальцами. Следует, однако отметить, что существует предположение, согласно которому мочевина может активно реабсорбироваться почечными канальцами у людей или у травоядных, постоянно получающих крайне бедную белком пищу. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что 1) отсутствует какой-либо специфический механизм, влияющий на выделение мочевины, 2) абсорбция и секреция электролитов осуществляются специфическими механизмами и 3) жидкость в полости собирательных трубочек и в почечной интерстициальной ткани находится в осмотическом равновесии. В нефроне крысы концентрация мочевины слегка возрастает в конце проксимального канальца, а затем возрастает приблизительно в пять раз в петле Генле вследствие накопления мочевины в окружающей ткани (в результате действия противоточного механизма). В дистальном канальце мочевина так-

же стремится «отстать» от уходящей воды. В собирательных трубках, в области чувствительных к вазопрессину клеток, обладающих высокой проницаемостью для воды, концентрирование мочевины продолжается.

При обычных скоростях выделения мочи концентрация мочевины в ней примерно в 60—70 раз выше, чем в плазме. При скорости выделения мочи около 1 мл/мин клиренс мочевины обычно составляет около 55 мл/мин. Если скорость выделения мочи равна 2 мл/мин или больше, клиренс мочевины доходит до 75 мл/мин, т. е. при этом около 40% профильтрованной мочевины возвращается в кровь, но реабсорбируется более 98% воды. Максимальный клиренс мочевины обычно устанавливается при скорости выделения мочи более 2 мл/мин.

При многих почечных заболеваниях клиренс мочевины снижается, а концентрация ее в плазме возрастает. Снижение клиренса мочевины обычно отражает уменьшение клубочковой фильтрации. Процесс выделения мочевины является саморегулируемым. Например, в норме при концентрации в плазме мочевины по азоту 10 мг/100 мл и скорости клубочковой фильтрации 120 мл/мин клиренс мочевины равен 60 мл/мин, при этом с мочой выделяется 6 мг азота мочевины в минуту. Таким образом, половина профильтрованной мочевины пассивно реабсорбируется. При гломерулонефрите скорость клубочковой фильтрации может снижаться, по-видимому, до 60 мл/мин. Поскольку и в этом случае реабсорбируется половина профильтрованной мочевины, то в результате будет выделяться только 3 мг азота мочевины в 1 мин. Как следствие этого повысится концентрация мочевины в плазме. Когда последняя достигнет величины 20 мг азота мочевины на 100 мл, то при той же (сниженной) скорости клубочковой фильтрации будет профильтровываться 12 мг азота мочевины в 1 мин. Поскольку половина его реабсорбируется, то за 1 мин так же, как у здоровых людей, будет выделяться 6 мг. Таким образом, у больного нефритом благодаря повышению концентрации мочевины в плазме баланс ее может оставаться нормальным, хотя клиренс мочевины резко снижен.

35.2.2.2. Креатинин

Концентрация креатинина в моче обычно примерно в 70 раз превышает таковую в плазме (табл. 35.2). В организме человека креатинин экскретируется при клубочковой фильтрации и в небольшом количестве за счет активной канальцевой секреции. При инъекции креатинина и поддержании его повышенной концентрации в плазме клиренс креатинина достигает величин клиренса инсулина.

Таблица 35.2
Средний состав суточной мочи здорового взрослого человека

Компонент		Количество	м/п ^а
Натрий	2—4 г	100—200 мэкв.	0,8—1,5
Калий	1,5—2,0 г	50—70 мэкв.	10—15
Магний	0,1—0,2 г	8—16 мэкв.	
Кальций	0,1—0,3 г	2,5—7,5 мэкв.	
Железо	0,2 мг		
Аммиак	0,4—1,0 г N	30—75 мэкв.	
H ⁺		$4 \cdot 10^{-8}$ — $4 \cdot 10^{-6}$ мэкв./л	1—100
Мочевая кислота	0,08—0,2 г N		20
Аминокислоты	0,08—0,15 г N		
Гиппуровая кислота	0,04—0,08 г N		
Хлорид		100—250 мэкв.	0,8—2
Бикарбонат		0—50 мэкв.	0—2
Фосфат	0,7—1,6 г P	20—50 ммоль	25
Неорганический сульфат	0,6—1,8 г S	40—120 мэкв.	50
Органический сульфат	0,06—0,2 г S		
Мочевина	6—18 г N		35
Креатинин	0,3—0,8 г N		70
Пептиды	0,3—0,7 г N		

^а м'п — отношение концентрации в моче к концентрации в плазме.

35.2.2.3. Мочевая кислота

Отношение концентрации мочевой кислоты в моче к концентрации ее в плазме равно примерно 20. В отличие от поведения креатинина и мочевины избыток мочевой кислоты выделяется с мочой, если ее концентрация в плазме лишь слегка превышает нормальную. В проксимальном канальце мочевая кислота и реабсорбируется, и секретируется благодаря процессу транспорта, осуществляемого при участии носителя. Введение гормонов коры надпочечников (гл. 45) повышает выведение мочевой кислоты с мочой и снижает ее концентрацию в плазме.

35.2.2.4. Глюкоза

Глюкоза реабсорбируется практически количественно, прежде чем клубочковый фильтрат достигает петли Генле. Однако, когда T_m глюкозы превышен, как, например, при сахарном диабете, глю-

коза появляется в моче. У некоторых людей глюкоза спорадически появляется в моче при нормальной или слегка повышенной концентрации ее в плазме. Это состояние называется *мочечной глюкозурией*, его связывают с дефектом механизма реабсорбции глюкозы в канальцах. Почечная глюкозурия может быть также вызвана введением флоридзина (разд. 2.3.1.1), подавляющего канальцевый механизм реабсорбции глюкозы. При достаточно большой дозе флоридзина клиренс глюкозы может почти достигнуть величины клиренса инулина.

35.3. Механизм транспорта в канальцах

Изменяющийся состав мочи, отсутствие глюкозы в нормальной моче и результаты исследования состава клубочкового фильтрата в канальцах свидетельствуют о наличии специальных механизмов абсорбции компонентов клубочкового фильтрата. Прямое наблюдение за выделением фенол-рота первичными почками лягушек и канальцами вторичных почек (при исследованиях на культуре ткани) в сочетании с исследованиями, осуществляемыми с помощью микропункций, позволило получить важные сведения о канальцевой секреции. Методы определения клиренса и микропункции позволили эффективно изучать эти процессы. Если в плазме возрастает концентрация какого-либо вещества, способного активно реабсорбироваться, то клиренс его остается практически равным нулю до тех пор, пока реабсорбирующие возможности не окажутся превышенными. При дальнейшем повышении концентрации вещества в плазме клиренс его возрастает до предела, определяемого скоростью клубочковой фильтрации. Клиренс вещества, которое секретируется почечными канальцами и не реабсорбируется, больше, чем возможный клиренс, обусловленный только одной клубочковой фильтрацией; по мере возрастания концентрации рассматриваемого вещества в плазме клиренс его снижается, стремясь в пределе к величине клубочковой фильтрации.

Термины *реабсорбция* и *секреция* утрачивают различие, когда они рассматриваются применительно к клетке. Оба процесса являются «секреторными» и различаются только по направлению. Какова же природа клеточных транспортных механизмов, ответственных за эти процессы? Большое число наблюдений указывает на то, что в этих процессах участвуют ферментные системы, обеспечивающие как ориентацию переноса, так и субстратную специфичность. Хотя ни в одном случае не был идентифицирован соответствующий фермент из почек, параллелизм между функционированием некоторых транспортных механизмов и ферментативной активностью поразителен.

Независимо от деталей механизма для переноса любого вещества против электрохимического градиента требуется энергия, веро-

ятно, в форме АТР (разд. 11.2). Механизмы канальцевой секреции, обеспечивающие выделения фенол-рота и ПАГ, не функционируют в присутствии хинона (ингибитора дегидрогеназ), винилуксусной кислоты (ингибирующей сукциноксидазу) и динитрофенола (являющегося разобщителем окислительного фосфорилирования). Механизмы переноса, по-видимому, конкурируют за источник энергии. Так, при исследовании реабсорбции глюкозы и аскорбиновой кислоты установлено, что в условиях, когда ПАГ секретируется на уровне ее T_m , реабсорбция и глюкозы, и аскорбиновой кислоты затормаживается.

Имеется ряд примеров, когда вещества со сходной структурой конкурируют за общий механизм переноса. Клиренс ксилозы достигает величины клиренса инулина при повышении концентрации глюкозы в плазме; при этом суммарная абсорбция двух сахаров превышает абсорбцию каждого из них в отдельности (при тех же условиях). Комбинации лейцин — изолейцин, лизин — аргинин — орнитин и пролин — оксипролин — глицин ведут себя так же, а введение ПАГ снижает секрецию пенициллина. Такой тип конкуренции очень напоминает конкуренцию субстратов за общий фермент. Прекрасный пример конкурентного торможения механизма переноса веществом, которое данным механизмом не секретируется, — это конкурентное торможение секреции пенициллина и ПАГ *n*-карбокси-*N,N*-диизопропилсульфонамидом (пробенецидом). При любых концентрациях величина секреции зависит от отношения концентрации пенициллина или ПАГ к концентрации пробенецида. γ -Глутамильный цикл, описанный ранее (разд. 21.2) как возможный механизм транспорта аминокислот через слизистую оболочку кишечника, первоначально был обнаружен в почках, однако его участие в транспорте аминокислот в почечных канальцах не было охарактеризовано количественно.

Единый механизм может обеспечивать транспорт веществ в двух направлениях, как, например, в системе транспорта H^+ — Na^+ . В связи с этим следует отметить, что пробенецид, тормозящий канальцевую секрецию ПАГ и пенициллина, препятствует также реабсорбции мочевой кислоты и неорганического фосфата. Дополнительным свидетельством наличия взаимозависимости секреторного и транспортного механизмов являются данные о том, что при снижении $[K^+]$ в сыворотке (например, после вливания глюкозы) снижается не только секреция K^+ , но и способность почек к реабсорбции фосфата.

Ни один из компонентов нормальной мочи не секретируется столь эффективно канальцами, как ПАГ и пенициллин. Известно, что в канальцевую мочу секретируются только N^1 -метилникотинамид и фенилсульфат; они, однако, выделяются лишь в миллиграммовых количествах (за сутки). Поскольку клиренс ПАГ не изменяется при изменении содержания в моче K^+ , H^+ или NH_4^+

или под действием ингибиторов карбоангидразы, механизм секреции ПАГ, вероятно, не зависит от механизмов секреции этих компонентов мочи. Нормальный субстрат для механизма, секретирующего ПАГ, неизвестен, возможно даже, что этот субстрат абсорбируется, а не секретируется. К числу ферментов, связанных с процессами почечного транспорта, относятся глутаминаза, функционирующая при секреции NH_3 (разд. 35.2.1.5), и карбоангидраза, необходимая для обмена $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ (разд. 35.2.1.3).

Высокая концентрация щелочной фосфатазы на обращенных в просвет канальца и к сосуду поверхностях канальцевых клеток позволяет предполагать, что этот фермент также играет определенную роль в процессах транспорта. Активный транспорт ионов Na^+ происходит в большинстве сегментов нефрона, за исключением тонкого нисходящего колена петли Генле. На основе имеющихся данных можно предполагать, что транспорт Na^+ осуществляется по механизму, сходному с обычным функционирующим в клетках механизмом обмена $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{H}^+$. Почка богата $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -зависимой АТФазой, которая, подобно ферменту, находящемуся в мембранах эритроцитов и нервных клетках, чувствительна к сердечным гликозидам (разд. 11.3.2.1). Взаимоотношения секреции K^+ с почечным обменом $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ напоминают ситуацию при дрожжевом брожении; в этом процессе подкисление среды также является результатом обмена $\text{K}^+ - \text{H}^+$. Можно, следовательно, предположить, что процессы секреции электролитов в основном сходны во всех клетках.

35.4. Почечная гипертония

Помимо того что почка играет важную роль в поддержании объема и состава внеклеточной жидкости, она участвует также и в гомеостатическом контроле артериального кровяного давления. Ряд форм гипертонии у человека связан с различными почечными нарушениями. У собак гипертонию можно вызвать частичной перевязкой почечных артерий, ограничив тем самым кровообращение почек. Эта процедура оказывается эффективной и после денервации почек, что указывает на гуморальный механизм патогенеза данного типа экспериментальной гипертонии. Фермент *ренин*, продуцируемый и секретируемый почкой, отщепляет полипептид *ангиотензин I* от *ангиотензиногена* — образующегося в печени сывроточного белка, относящегося к α_2 -глобулиновой фракции. В нормальной плазме содержится производное фосфатидилсерина, являющееся сильным ингибитором ренина. Содержание ренина в плазме повышено у людей с эссенциальной гипертонией.

Ангиотензин I, полученный при инкубации ренина из свиной почки с лошадиным сывроточным глобулином, представляет собой декапептид Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu, не обла-

дающий прессорной активностью. Однако в нормальной сыворотке содержится ангиотензин-I-превращающий фермент, который отщепляет дипептид His-Leu с карбоксильного конца цепи декапептида; при этом образуется ангиотензин II, наиболее мощный из всех известных прессорных агентов, обуславливающий возникновение эссенциальной гипертонии. Все ткани, особенно кишечник и почка, обладают пептидазной активностью (вероятно, это лейцинамминопептидаза), быстро разрушающей ангиотензин II.

Образование и выделение ренина осуществляются юкстагломерулярным аппаратом, который является также и барорецептором, что позволяет данной системе участвовать в гомеостатическом контроле артериального давления. Кроме того, уменьшение объема крови, а также внеклеточной $[Na^+]$ или $[K^+]$ действует как экстраренальные стимулы, которые при участии симпатической нервной системы могут увеличивать синтез и выделение ренина.

Ангиотензин II действует также непосредственно на надпочечник, стимулируя выделение альдостерона (гл. 45), что приводит к задержке в организме ионов Na^+ , как это описано выше. Экспериментальную гипертонию можно вызвать, покрывая почку оболочкой из шелка, целлофана или акриловой смолы, а также путем субтотальной нефрэктомии, длительного введения соли и некоторых кортикостероидов, например альдостерона или дезоксикортикостерона. Связь потребления большого количества соли или ее задержки в организме с гипертонией непонятна, но диета с ограниченным содержанием соли оказалась эффективной при лечении гипертонической болезни у человека. Ограничение потребления белка смягчает течение гипертонии у крыс, подвергшихся частичной нефрэктомии, по-видимому, вследствие развивающейся на почве белковой недостаточности неспособности к секреции адренокортикотропного гормона (гл. 48). Роль гормонов коры надпочечников неясна, однако адреналэктомия снижает кровяное давление у большого числа больных гипертонией людей, и почечную гипертонию невозможно вызвать у адреналэктомизированных животных; введение же адренокортикотропного гормона или кортикостероидов приводит к развитию гипертонии у крыс, подвергнутых тотальной нефрэктомии.

Было выдвинуто предположение о существовании связи между образованием простагландинов (гл. 19) в почке и ренин-ангиотензиновой системой. Обе эти системы участвуют в регуляции водно-солевого обмена и кровяного давления; нарушения водно-солевого обмена являются важными факторами, определяющими функционирование ренин-ангиотензиновой системы. Активность фермента *PGE₂-9-кеторедуктазы*, катализирующей превращение *PGE₂* (который тормозит экскрецию ионов Na^+ ; см. разд. 19.4.4) в *PGF_{2α}*, повышается в почечной ткани кроликов в ответ на увеличение содержания $NaCl$ в пище.

35.4.1. Кинины плазмы

Гипертензивное действие ангиотензина II и его образование в результате частичного протеолиза из ангиотензина I привлекли внимание к другим *кининам* плазмы, повышающим проницаемость капилляров, а также обладающим выраженным гипотензивным эффектом благодаря их мощному сосудорасширяющему действию (в том числе на кровеносные сосуды почек). Некоторые из этих кининов являются наиболее активными из всех известных сосудорасширяющих средств. Важнейшие представители группы, для которой введено родовое название *кинины*, — это *каллидин* и *брадикинин*.

Брадикинин — нонапептид Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg. Каллидин имеет дополнительно на N-конце остаток лизина и иногда называется лизилбрадикинином. Оба эти пептида образуются в результате протеолитического расщепления общего предшественника, *кининогена*, входящего в состав глобулиновой фракции плазмы. Это расщепление могут осуществлять трипсин, плазмин (разд. 29.8), группа протеолитических ферментов *калликреинов*, широко распространенных в тканях и жидкостях организма, включая кровь, а также протеиназы ядов некоторых змей. Под действием калликреина плазмы образуется брадикинин, а продуктом действия калликреина поджелудочной железы и калликреинов других желез является декапептид каллидин, превращаемый в крови в брадикинин аминокпептидазой. В плазме находится также карбоксипептидаза В, которая инактивирует оба пептида, удаляя С-концевой аргинин.

35.5. Свойства и состав мочи

Поскольку скорость образования мочи и ее состав зависят от колебаний диуреза, мышечной активности, пищеварения и даже эмоций, сравнительные анализы мочи обычно проводятся на суточной (собранной за 24 ч) моче.

В табл. 35.2 суммированы данные по усредненному составу суточной мочи. Приведены величины, характерные для американцев, употребляющих обычную пищу. Кроме перечисленных в таблице компонентов моча содержит небольшие количества целого ряда органических и неорганических соединений.

35.5.1. Объем

Объем мочи, выделяемой за 24 ч здоровым взрослым человеком, составляет от 600 до 2500 мл. Выделение более чем 2500 мл (в сутки) обычно свидетельствует о заболевании, например о

сахарном или несахарном диабете, нефрите и т. д. Объем мочи зависит от количества потребляемой жидкости и увеличивается при приеме больших объемов жидкости, употреблении кофе или чая, содержащих метилксантин, или этанола, подавляющего выделение антидиуретического гормона. На ранних стадиях почечного заболевания, сахарного диабета и др. возникает *никтурия* (выделение более 500 мл мочи удельной массы ниже 1,018 за 12-часовой «ночной» период). Однако позднее, по мере развития почечного заболевания, когда нарушение функции почек становится более серьезным, никтурия снижается, объем мочи может заметно уменьшаться (*олигурия*), и в конечной стадии заболевания выделение мочи может полностью прекращаться (*анурия*). Олигурия наблюдается также при обезвоживании, сердечной недостаточности и при некоторых лихорадочных состояниях.

35.5.2. Цвет

Обычно моча имеет янтарный цвет. Главным ее пигментом является *урохром* — соединение, образуемое уробилином или уробилиногеном (разд. 32.1.2.1) с пептидом неизвестной структуры. В моче могут содержаться и другие пигменты, в том числе уроэритрин (считают, что он образуется в процессе метаболизма меланина), уропорфирины (разд. 32.1.2.1), обычно присутствующие в незначительных количествах, и большое число пигментов, присутствующих в следовых количествах (например, рибофлавин). При стоянии моча обычно темнеет, по-видимому, в результате окисления уробилиногена. Необычно темная моча наблюдается при экскреции билирубина. Билирубинурия (прямая реакция) по Ван-ден-Бергу (разд. 32.1.2.2) наблюдается при всех формах обтурационной желтухи и большинстве желтух печеночного происхождения. Более темный, чем нормальный, цвет мочи может также указывать на наличие порфиринов (в необычно большом количестве) или гомогентизиновой кислоты (разд. 23.2.11), которая (при стоянии слабощелочной мочи на воздухе) окисляется с образованием полимера черного цвета. Выделение «уророзеина» наблюдается при приеме соединений индола.

35.5.3. Нормальные осадки

Свежевыделенная моча, как правило, прозрачна. При стоянии иногда образуется хлопьевидный осадок, который обычно состоит из небольших количеств нуклеопротеидов или мукопротеидов и эпителиальных клеток, выстилающих мочеполовые пути. Если моча щелочная, может образовываться также осадок из смеси фосфатов кальция и аммонийно-магниевого фосфата (тройной фос-

фат); иногда выпадают в осадок оксалаты и ураты, которые растворяются при подкислении. Из кислой мочи может выпадать в осадок мочева́я кислота.

35.5.4. Общая концентрация растворенных веществ

Комбинированное действие рассмотренных выше различных механизмов обеспечивает образование мочи, осмомоляльная концентрация которой колеблется от 50 до 1400 мосмоль/л (по сравнению с 285 мосмоль/л в плазме). Эффективность работы почек у детей несколько ниже, осмомоляльная концентрация мочи колеблется у них в пределах от 100 до 800 мосмоль/л. Когда осмомоляльная концентрация мочи выше, чем плазмы, то разность между этими величинами показывает количество удаленных из плазмы растворенных веществ без эквивалентной потери воды. При обратном соотношении осмомоляльных концентраций можно рассчитать «клиренс свободной воды». Например, если при суточном объеме мочи 2 л осмомоляльность ее равна 100 мосмоль/л, то клиренс составит 1,43 л свободной воды (за этот период). В общем осмомоляльность и, следовательно, удельная масса меняются обратно пропорционально объему мочи, наиболее низкая осмомоляльность наблюдается у больных неконтролируемым несахарным диабетом.

35.5.5. pH мочи

pH мочи может варьировать от 4,6 до 8,0, однако вследствие кислого характера золы обычно употребляемой пищи pH находится, как правило, в области 5,5—6,5. Кислая реакция продуктов, выделяющихся при нормальном пищевом рационе, обусловлена серной кислотой, образующейся в результате метаболизма серосодержащих аминокислот, и фосфорной кислотой, образующейся из нуклеиновых кислот, фосфопротеидов и фосфоглицеридов, а также absorbируемыми в кишечнике анионами, связанными в пищевых продуктах с трудно absorbируемыми катионами, например с Ca^{2+} или Mg^{2+} . Например, при сжигании молока *in vitro* образуется щелочная зола, однако *in vivo* большая часть Ca^{2+} не absorbируется в кишечнике, а анионы минеральных солей молока absorbируются. У людей, находящихся на молочной диете, pH мочи около 6,0. При диете, состоящей в основном из овощей и фруктов, наблюдается выделение щелочной мочи. Более убедительное представление о масштабах выделения почкой ионов водорода можно получить, определяя титруемую кислоту и аммиак. Титрование проводится до pH 7,4. Ежедневно здоровый человек выделяет от 15 до 50 мэкв. титруемой кислоты и от 30 до 75 мэкв. ионов NH_4^+ .

При тяжелом ацидозе эти величины могут возрасти соответственно до 200 и 400 мэкв. в сутки, а при алкалозе моча может практически не содержать аммиака, и ее pH может превышать 7,4.

35.5.6. Анионы мочи

Обычно Cl^- является главным анионом мочи, и выделяемое количество его приблизительно равно количеству потребляемого. При употреблении диеты с низким содержанием соли Cl^- может почти исчезать из мочи. Так, у людей, находящихся на рисовой диете при лечении гипертонии, может выделяться количество Cl^- , эквивалентное только 150 мг NaCl в сутки. После длительной рвоты в моче может содержаться еще меньше хлора. Максимальное количество ионов Cl^- , которое может ежедневно выделяться с мочой, не установлено, однако концентрация может достигать примерно 340 мэкв./л.

Практически весь *фосфор* в моче находится в составе ортофосфата. Количество выделяемого фосфата варьирует в зависимости от его содержания в употребляемой пище. Поскольку количество фосфата, абсорбированного в кишечнике, редко превышает 70% от введенного с пищей, изучение баланса фосфата требует определения его в фекалиях. Выделение фосфата с мочой может возрасти при ацидозе, алкалозе и первичном или вторичном гиперпаратиреозе. Уменьшенное выделение фосфата может наблюдаться при поражении почек, при беременности вследствие потребления плодом фосфата, а также при диаррее из-за нарушения абсорбции его в кишечнике. Введение глюкозы или инсулина также вызывает временное уменьшение выделения фосфата, поскольку при этом снижается концентрация фосфата в плазме.

Сравнительно мало серы поступает с пищей в виде SO_4^{2-} . Однако около 80% общего количества серы в моче присутствует в виде SO_4^{2-} , и содержание его зависит от предшествующего поступления серы, в основном в составе серосодержащих аминокислот белков. Кроме того, существенное количество этерифицированного SO_4^{2-} находится в моче в составе олигосахаридов (разд. 2.3.1) и эфиров с фенольными соединениями; в ней имеется также небольшое количество органической серы.

35.5.7. Катионы мочи

Поскольку главными катионами в пищевых продуктах являются Na^+ и K^+ , они преобладают и в моче человека. Общее количество выделяемого Na^+ обычно колеблется в пределах от 2,0 до 4,0 г/сут, а K^+ — от 1,5 до 2,0 г/сут. Если пища не содержит ионов Na^+ , может выделяться не более 50 мг Na^+ в сутки. Однако, как уже отмечалось выше, выделение K^+ редко падает ниже 1,0 г/сут.

Максимальный предел выделения этих катионов не установлен, но максимальная концентрация ионов Na^+ в моче составляет примерно 340 мэкв./л, а K^+ — около 200 мэкв./л. Такие концентрации наблюдаются только после введения больших количеств гипертонических растворов.

Ежедневное выделение с мочой Ca^{2+} и Mg^{2+} колеблется в пределах от 0,1 до 0,3 г. Поскольку основным путем выделения этих катионов (при нормальных концентрациях их в крови) является желудочно-кишечный тракт, то количество катионов, выделяемое с мочой, не отражает содержания их в пище. При превышении «пороговых» концентраций этих ионов в плазме они быстро выделяются с мочой.

Количество иона NH_4^+ в моче может колебаться от ничтожно малых величин при алкалозе до столь высоких, как 5 г азота аммиака в день, при тяжелом ацидозе. Обычно выделяется от 0,5 до 1,0 г (35—70 мэкв.) в сутки.

35.5.8. Органические компоненты нормальной мочи

35.5.8.1. Мочевина

Выделение мочевины непосредственно зависит от общего потребления азота и при средней диете может колебаться от 12 до 36 г/сут у человека массой 70 кг. Поскольку выделение других азотистых компонентов мочи не изменяется так резко в зависимости от потребления азота, азот мочевины составляет 90% общего количества выделяемого азота у людей, пища которых содержит 25 г общего азота, и только 60% у людей, потребляющих с пищей 5 г общего азота.

35.5.8.2. Мочевая кислота

При употреблении обычной пищи ежедневно в норме с мочой выделяется 0,7 г мочевой кислоты. Эта величина редко падает ниже 0,5—0,6 г даже при отсутствии в пище пуринов, однако может возрастать до 1 г/сут и более, если потребляемые продукты содержат много нуклеопротеидов (например, ткань желез). Повышенное выделение мочевой кислоты наблюдается при лейкомии, полицитемии, гепатите и подагре (разд. 24.2.1.4), а также после введения аспирина, кортикостероидов или пробенецида. Вследствие того что мочевая кислота и ее соли малорастворимы, они могут выпадать в осадок в собранной моче, а также образовывать камни в нижних отделах мочевых путей.

35.5.8.3. Креатинин и креатин

Количество выделяемого *креатинина* варьирует, но оно почти постоянно для каждого человека. Это позволяет контролировать соответствие суммы последовательно собранных проб мочи ее суточному количеству. Содержание креатинина в моче непосредственно связано с мышечной массой индивидуума. Это выражается в виде *креатининового коэффициента*, т. е. количества выделенного за 24 ч креатинина (в миллиграммах) в расчете на 1 кг массы тела. Этот коэффициент колеблется от 18 до 32 у мужчин и от 10 до 25 у женщин; он невелик у тучных и астеничных лиц и высок у лиц среднего роста с развитой мускулатурой.

Выделение *креатина* более регулярно происходит у младенцев, чем у взрослых. У женщин может выделяться больше, чем у мужчин, креатина, но меньше креатинина. Выделение креатина возрастает при беременности и в раннем послеродовом периоде. При уменьшении массы мышц вследствие длительного отрицательного азотистого баланса выделение креатина возрастает, а креатинина падает, но суммарное выделение этих двух веществ остается в общем постоянным. Такая картина наблюдается, например, при голодании, диабете, гипертиреозе и лихорадке. При состояниях, характеризующихся главным образом атрофией мышц, также наблюдается повышение выделения креатина и снижение выделения креатинина (как это бывает при различных формах мышечной дистрофии). Введение больших доз креатина приводит лишь к небольшому увеличению выделения креатинина с мочой, а основная часть введенного креатина выводится в неизменном виде. Введенный креатинин количественно выводится с мочой.

Гиппуровая кислота (бензоилглицин). Это соединение названо так потому, что впервые было обнаружено в моче лошади. В норме выделяется около 0,7 г гиппуровой кислоты в сутки, вся введенная с пищей бензойная кислота выделяется в виде гиппуровой кислоты. Бензойная кислота содержится в натуральных продуктах, особенно во фруктах и ягодах, и используется в качестве консерванта для приготовления различных консервированных продуктов. Поскольку гиппуровая кислота образуется в печени, скорость выделения гиппуровой кислоты после введения бензойной используется в качестве функциональной пробы печени.

Индикан появляется в моче как следствие действия бактерий на триптофан в кишечнике; при этом образуется индол, который абсорбируется и окисляется в печени до индоксила. Последний образует в печени сульфатный эфир, который выделяется в виде K^+ -соли (индикан; разд. 23.2.15) в количестве 5—25 мг/сут. Повышенное выделение индикана наблюдается при ахлоргидрии вследствие снижения бактерицидного действия желудочного сока,

а также при непроходимости кишечника, паралитическом илеусе или обтурационной желтухе.

Уробилиноген — предшественник нормального мочевого пигмента (разд. 32.1.2.1), в норме он содержится в моче в небольшом количестве. Его определяют с помощью реактива Эрлиха (разд. 4.3.3.2), в результате реакции образуется пигмент красного цвета. Нормальная моча дает видимую окраску с этим реактивом в разведении 1:20; при закупорке желчных протоков неразбавленная моча может не давать видимой окраски; большое количество уробилиногена обнаруживается в моче при заболеваниях, сопровождающихся гемолизом.

Глюкозидурониды, гликозиды глюкуроновой кислоты, являются нормальными составными частями мочи. Многие соединения, образующиеся в процессе метаболизма или введенные в организм, выделяются частично в виде глюкозидуронидов (разд. 32.1.2.1), например хлораль, ментол, фенол, морфин, аспирин и различные стероидные гормоны; некоторые из этих соединений могут выделяться также в виде сульфатных эфиров.

Кроме того, в моче обычно содержатся в небольших количествах некоторые другие вещества. Это следы ионов Cu , Zn , Co , F , Mn , I , Hg и Pb . Среди выделяемых в малых количествах органических соединений находятся водорастворимые витамины, пептидные гормоны гипофиза, хорионический гонадотропин (в моче беременных) и другие гормоны различных эндокринных желез или продукты их метаболизма.

35.6. Патологические составные части мочи

35.6.1. Гликозурии

Необычно высокое содержание редуцирующего сахара в моче называется *гликозурией*. Это общее название используют, когда не известна природа сахара, содержащегося в моче при рассматриваемом состоянии. Если же сахар точно идентифицирован, то используется более специфический термин — *глюкозурия*, *фруктозурия* и т. д.

35.6.1.1. Глюкозурия

Свежевыделенная моча обычно содержит от 10 до 20 мг глюкозы на 100 мл. Повышенное содержание глюкозы в моче может наблюдаться после анестезии или асфиксии, а также при различных эмоциональных состояниях. Примерно у 25% больных тяжелыми формами гипертиреоза наблюдается глюкозурия. Почечная глюкозурия периодически может наблюдаться у прак-

тически здоровых людей, а также и при некоторых нарушениях функции почечных канальцев. Однако обычно глюкозурия является следствием сахарного диабета. Концентрация сахара в моче больных диабетом может колебаться от 0,5 до 12% глюкозы. Механизм возникновения глюкозурии рассматривался выше (разд. 35.1.2).

35.6.1.2. Пентозурия

Алиментарная пентозурия обнаруживается после употребления больших количеств фруктов или фруктовых соков. Выделяется пентоза, содержащаяся в потребляемых фруктах, например арабиноза. Большой интерес представляет врожденное заболевание *идиопатическая пентозурия* (разд. 15.7.7), при которой из-за отсутствия дегидрогеназы L-ксилулозы выделяется L-ксилулоза (разд. 2.2.4). Клинически заболевание ничем не проявляется, и это нарушение метаболизма, очевидно, безопасно. Поскольку ксилулоза восстанавливает медь быстрее, чем глюкоза, то у пациентов с ксилулозурией проба на редуцирующие сахара всегда положительна, в связи с чем можно ошибочно принять пентозурию за сахарный диабет.

35.6.1.3. Лактозурия

Умеренное выделение лактозы часто обнаруживается у кормящих женщин, однако лактозурия редко наблюдается во время беременности. Глюкозурия обнаруживается примерно у 15% беременных (без сопутствующей гипергликемии).

35.6.1.4. Галактозурия

Галактозурия является следствием галактоземии (разд. 15.7.5) — редкого семейного заболевания, обычно диагностируемого у новорожденных в самом раннем периоде. Хотя галактоза и не обнаруживается в моче больных детей при очень тщательном исключении ее из пищи, она появляется в моче при кормлении детей молоком, которое представляет собой основной пищевой источник галактозы.

35.6.1.5. Фруктозурия

Фруктоза редко появляется в моче. Появление ее в моче может быть результатом нарушения печеночного метаболизма, имеющего генетический характер. Фруктозурия наблюдается реже, чем идиопатическая пентозурия.

D-Манногептулоза, семиуглеродный сахар, обнаруживается в моче здоровых людей при употреблении в пищу больших количеств авокадо.

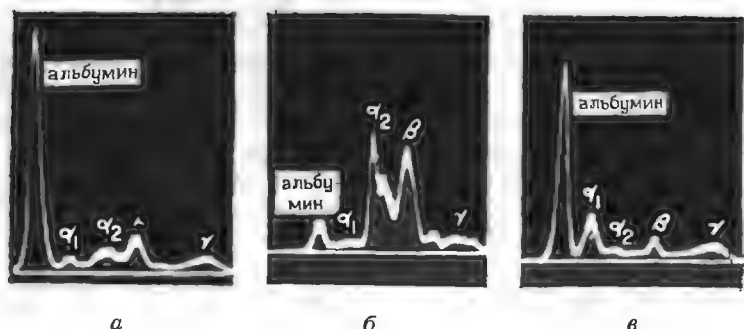


Рис. 35.3. Электрофоретические профили сыворотки и мочи больного с далеко зашедшим нефрозом. Для сравнения дан профиль нормальной сыворотки. [Courtesy of Dr. F. W. Putnam.]

	Норма		Нефроз	
	Сыворотка (а)		Сыворотка (б)	Моча (в)
	г - %	пределы колебаний	г - %	г - %
Общий белок	7,3	6—8	3,4	2,6
Альбумин	4,4	4,5—5,5	0,2	1,2
Глобулины	2,9	1,5—3,0	3,2	1,4
Отношение альбумин/глобулин	1,5	1,5—2,5	0,06	

35.6.2. Протеинурия

В нормальной моче содержатся следы белка (в том числе сывороточные альбумин и глобулины), гликопротеиды из слизистой оболочки мочеполовых путей и мукопротеиды, хотя в норме обычные клинические пробы на белок в моче отрицательны. Когда действительно возникает протеинурия, то основным белковым компонентом оказывается сывороточный альбумин, хотя всегда при этом имеются также и глобулины. Чаще всего причиной протеинурии являются болезни почек, например острый гломерулонефрит, ранние стадии хронического гломерулонефрита, нефротический синдром (рис. 35.3) и токсикоз беременности. Альбуминурия наблюдается также при различных состояниях, характеризующихся нарушением кровоснабжения почек (например, при застойной форме сердечной недостаточности), лихорадочных состояниях, анемиях, заболеваниях печени или различных сердечных аномалиях. Случайно обнаруживаемая у практически здоровых людей постуральная или ортостатическая протеинурия наблюдается после длительного стояния или ходьбы.

Моча больных множественной миеломой содержит белок Бенс-Джонса, который выпадает в осадок при нагревании мочи до 50 °C и вновь растворяется при кипячении (разд. 30.1.1).

35.6.3. Прочие «ненормальные» компоненты мочи

Другие вещества, образующиеся в процессе метаболизма, могут появляться в моче в тех случаях, когда их концентрация в плазме становится необычно высокой. К числу этих веществ относятся *кетоновые тела* (ацетоуксусная, β -оксимасляная кислоты и ацетон), которые появляются при кетозе (разд. 17.10.3); билирубин — при гепатоцеллюлярной или обтурационной желтухе (разд. 32.1.2.3); уробилиноген — при заболеваниях, сопровождающихся гемолизом (разд. 32.1.2.3); гомогентизиновая кислота — при алкаптонурии (разд. 23.2.11); цистин и другие аминокислоты, преимущественно лизин, аргинин и орнитин, — при цистинурии (разд. 23.2.7.3) и при некоторых других заболеваниях почек, например при синдроме Фанкони.

В нормальной моче содержатся небольшие количества (до 300 мкг в сутки) порфиринов I (разд. 31.2.1). Выделение их может возрасти при болезнях печени и пернициозной анемии в 10—20 раз. *Врожденная порфирия* — это наследственное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией порфиринов I; при этом заболевании уропорфирин I и копропорфирин I не подвергаются дальнейшим метаболическим превращениям, они откладываются в мягких тканях, костях и зубах; до 100 мг смеси этих соединений может ежедневно выделяться с мочой. *Острая порфирия* характеризуется выделением значительных количеств уропорфрина III и копропорфрина III, а также больших количеств порфобилиногена (разд. 22.4.11) и различных соединений, образующихся из этих порфиринов. Выделение копропорфрина III с мочой характерно также для свинцового отравления (разд. 22.4.1.1).

35.7. Мочевые камни

Низкая растворимость некоторых нормальных компонентов мочи иногда приводит к выпадению их в осадок в виде агрегатов или камней. Примерно треть таких камней состоит из $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, MgNH_4PO_4 , CaCO_3 или их смеси. Образование этих камней часто происходит в результате хронического защелачивания мочи в мочевом пузыре и почечных лоханках, которое является следствием бактериальной инфекции (ферменты бактерий гидролизуют мочевину с образованием аммиака). Образованию камней способствует вызванное любыми причинами избыточное выделение Ca^{2+} , например при гиперпаратиреозе (гл. 43), остеопорозе, вызванном неподвижностью, и необычно высоком содержании Ca^{2+} в пище. Примерно половина почечных камней состоит либо из оксалата кальция в чистом виде, либо из смеси его с указанными выше солями. Такие камни часто обнаруживаются у вегетарианцев, пища которых богата шпинатом и ревнем, содержащими очень боль-

шие количества оксалата. Кроме того, камни, состоящие из оксалата кальция, патогномоничны для оксалурии, наследственного нарушения метаболизма глицина (разд. 23.2.6), при котором практически весь синтезированный глицин окисляется через глиоксиковую кислоту до щавелевой кислоты. Реже встречаются камни, состоящие из нерастворимых органических соединений. У больных подагрой, как правило, встречаются камни из мочевой кислоты (разд. 24.2.1.4). Ксантиновые камни довольно редки. 2,8-Диоксиденин был идентифицирован в качестве основного компонента камней, обнаруженных у двух пациентов с недостатком аденин-фосфорибозилтрансферазы (разд. 24.1.3). Отложения цистина почти постоянно наблюдаются у больных цистинурией, но они нередки и в других случаях.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Fisher J. W.*, ed., *Kidney Hormones*, Academic Press, Inc., New York, 1970.
Lee M. R., *Renin and Hypertension: A Modern Synthesis*, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1969.
Page I. H., *McCubbin J.*, *Renal Hypertension*, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1968.
Pitts R. F., *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3d ed., Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1974.
Rouiller C., *Muller A.*, eds., *The Kidney: Morphology, Biochemistry and Physiology*, vols. 1—4, Academic Press, Inc., New York, 1969, 1971.
Valtin H., *Renal Function: Mechanisms Preserving Fluid and Solute Balance in Health*, Little, Brown and Company, Boston, 1973.

Обзорные статьи

- Boyd G. W.*, *Peart W. S.*, *The Relationships between Angiotensin and Aldosterone*, *Adv. Metabol. Disord.*, 5, 77—117, 1971.
Burg M., *Stoner L.*, *Renal Tubular Chloride Transport and the Mode of Action of Some Diuretics*, *Annu. Rev. Physiol.*, 38, 37—45, 1976.
Cort J. H., *Thompson A. E.*, eds., *Symposium on the Regulation of Body Fluid Volume*, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 46, 287—354, 1968.
Giebisch G., *Windhager E. E.*, *Electrolyte Transport across Renal Tubular Membranes*, *Handbook of Physiology*, Sec. 8, *Renal Physiology*, Chap. 11, pp. 315—376, 1973.
Katz A. I., *Lindheimer M. D.*, *Actions of Hormones on the Kidney*, *Annu. Rev. Physiol.*, 39, 97—133, 1977.
Lassiter W. E., *Kidney*, *Annu. Rev. Physiol.*, 37, 371—393, 1975.
Orloff J., *Burg M.*, *Kidney*, *Annu. Rev. Physiol.*, 33, 88—130, 1971.
Share L., *Claybaugh J. R.*, *Regulation of Body Fluids*, *Annu. Rev. Physiol.*, 34, 235—260, 1972.
Steinmetz P. R., *Excretion of Acid by the Kidney—Functional Organization and Cellular Aspects of Acidification*, *N. Engl. J. Med.*, 278, 1102—1109, 1968.
Stoff J. S., *Epstein F. H.*, *Narins R.*, *Relman A. S.*, *Recent Advances in Tubular Biochemistry*, *Annu. Rev. Physiol.*, 38, 46—68, 1976.
Vander A. J., *Control of Renin Release*, *Physiol. Rev.*, 47, 359—382, 1967.

Глава 36

МЫШЦА

Подвижность является характерным свойством всех форм жизни; можно указать на удивительную точность распрямления и расхождения хромосом в митотическом аппарате, воздушно-винтовые движения жгутиков и бегание ресничек или скачки блохи, а также прекрасные движения человеческих рук и мощную работу мышц ног. Однако только небольшое число специальных химических механизмов участвует в осуществлении этих разнообразных функций. Сократительный аппарат скелетных мышц позвоночных является наиболее изученной системой; это обусловлено, с одной стороны, его исключительной важностью, а с другой — доступностью для экспериментальных исследований. Хотя главные компоненты этого аппарата были впервые обнаружены в скелетной мышце, некоторые из них встречаются во многих других тканях и по крайней мере один из них, *актин*, по-видимому, находится во всех эукариотических клетках.

Сокращение происходит в результате взаимодействия двух видов белковых нитей (филаментов, рис. 36.1), ориентированных параллельно продольной оси мышцы и состоящих соответственно из *актина* и *миозина*. Генерация силы осуществляется за счет последовательного образования и разрыва поперечных мостиков между двумя системами нитей, что обуславливает движение тонких (актиновых) филаментов в направлении к центральной области миозиновых филаментов. Расслабление происходит в результате разрыва поперечных мостиков и возвращения филаментов в их исходное положение. Такой цикл инициируется при распространении волны деполяризации от нейромышечного контакта в обоих направлениях вдоль длины мышечного волокна; как только волна достигает отверстия поперечной трубочки, процесс возбуждения распространяется вглубь, обуславливая каким-то образом выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Последний связывается с белком, *тропопином С*, расположенным на актине, и вызывает изменение конформации этого белка. Это в свою очередь позволяет другому белку, *тропомиозину*, переместиться в сторону от положения (в покоей мышце), в котором он препятствует об-

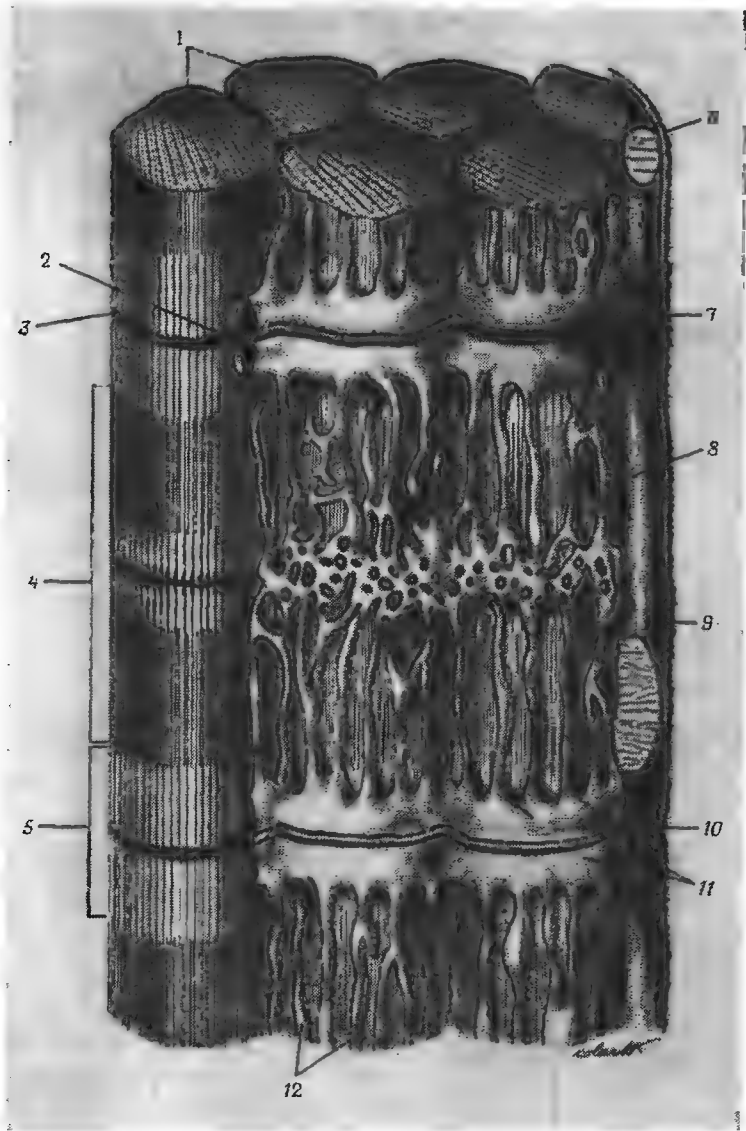


Рис. 36.1. Структура одиночного волокна поперечнополосатой мышцы лягушки: миофибриллы, система поперечных трубочек и саркоплазматический ретикулум. Две терминальные цистерны СР-системы и одна поперечная трубочка Т-системы в области контакта образуют триаду. 1 — миофибриллы; 2 — триада ретикулума; 3 — Z-линия; 4 — диск А; 5 — диск I; 6 — сарколемма; 7 — поперечная трубочка; 8 — саркоплазматический ретикулум; 9 — митохондрия; 10 — поперечная трубочка; 11 — терминальные цистерны; 12 — саркотубулы. [Bloom W. D., Fawcett D. W., Textbook of Histology, p. 305, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1965.]

разованию поперечных мостиков между актином и миозином. Образование поперечных мостиков вызывает движение актиновых нитей; оно происходит за счет энергии, освобождаемой при гидролизе АТФ миозином. Когда состояние возбуждения заканчивается, Ca^{2+} — Mg^{2+} -АТРаза саркоплазматического ретикулула обеспечивает обратный поток кальция во внутреннее пространство этой сети. В момент, когда $[\text{Ca}^{2+}]$ достигает достаточно низкого уровня, поперечные мостики разрываются и мышечное волокно расслабляется.

36.1. Сократительная система

Субструктура поперечнополосатой мышцы изучена давно простым методом световой микроскопии; она схематически показана на рис. 36.2. Как следует из данных фазово-контрастной микроскопии, мышечные волокна построены из продольно расположен-

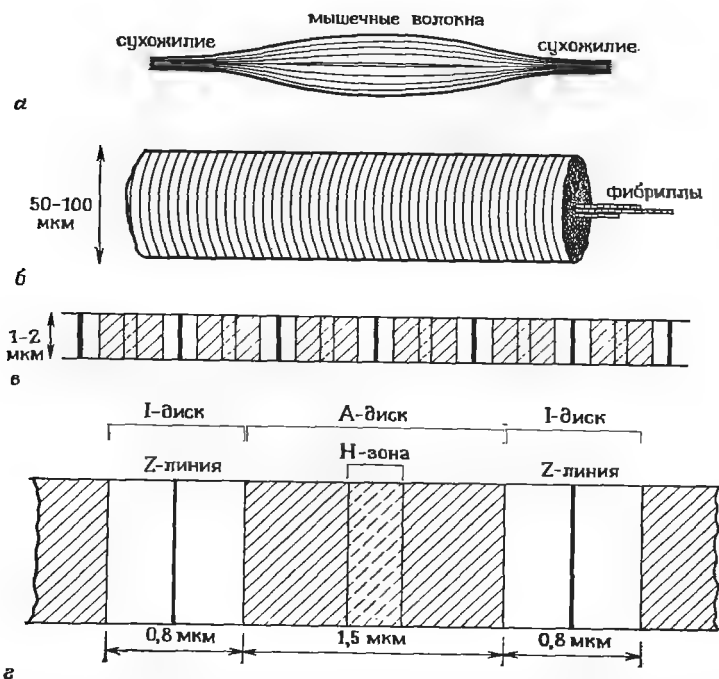


Рис. 36.2. Структура мышцы на разных уровнях организации; размеры указаны для поясничной мышцы кролика. а — целая мышца; б — мышечное волокно; в — изолированная миофибрилла; г — расположение миофибриллы в покоейшей мышце. [Huxley H. E., Endeavour, 15, 177 (1956).]

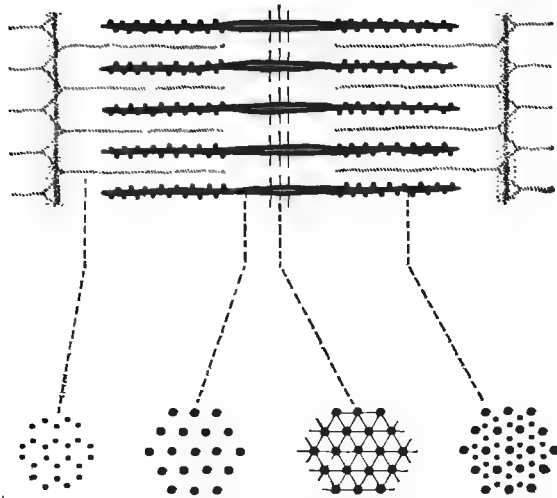


Рис. 36.3. Схематическое изображение взаиморасположения толстых и тонких филаментов поперечнополосатой мышцы позвоночных. Выступы на толстых филаментах соответствуют головкам миозиновых молекул. [Bloom W. D., Fawcett D. W., Textbook of Histology, p. 306, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1965.]

ных фибрилл диаметром около 1 мкм, в которых видны чередующиеся темные и светлые диски. Темные диски обладают двойным лучепреломлением и называются А-(анизотропными) дисками; светлые диски, не обладающие двойным лучепреломлением, называют I-(изотропными) дисками. В середине диска I расположена плотная линия Z шириной около 80 нм. Эта линия пронизывает поперек все волокно, как бы удерживая фибриллы в пучке и одновременно упорядочивая расположение А- и I-дисков многих фибрилл. Пучок миофибрилл от одной до другой Z-линии образует саркомер. Каждый саркомер включает (рис. 36.1): 1) сеть поперечных трубочек, ориентированных под прямым углом к продольной оси волокна и соединяющихся с наружной поверхностью клетки, 2) саркоплазматический ретикулум, составляющий 8—10% объема клетки, и 3) несколько митохондрий.

Из данных электронной микроскопии следует, что миофибриллярные структуры представляют собой агрегаты, которые состоят из толстых филаментов диаметром около 14 нм, длиной около 1500 нм, находящихся на расстоянии 20—30 нм друг от друга, и из расположенных между ними тонких филаментов диаметром около 7—8 нм. На поперечных срезах диска А видно (рис. 36.3), что филаменты образуют двойную гексагональную решетку, т. е. каждый из филаментов окружен шестью филаментами другого

типа. В состоянии покоя в зоне Н отсутствуют тонкие, а в диске I толстые филаменты. Толстые филаменты состоят из *миозина*, тонкие — из *актина*. При сокращении саркомер может укорачиваться на 25—50% своей первоначальной длины. При максимальном сокращении встречные тонкие филаменты скользят друг относительно друга и частично перекрываются, в то время как концы толстых филаментов приходят в контакт с обоими Z-линиями саркомера.

36.1.1. Толстые филаменты

Общая структура сложного белка миозина показана на рис. 36.4. Палочковидная молекула миозина (из мышц кролика) толщиной около 2,4 нм и длиной 150 нм (M 470 000) состоит из двух идентичных субъединиц с молекулярной массой около 200 000 каждая и четырех легких цепей, представленных тремя разными типами цепей. Каждая молекула миозина содержит две идентичные легкие цепи ($M \sim 18\,000$), которые отщепляются при действии 5,5'-дифитио-бис-2-нитробензойной кислоты (ДТНБ) без утраты АТФазной активности. При повышении pH отщепляются *щелочные легкие цепи* LC_1 (M 25 000) и LC_2 (M 16 000). LC_1 сходна с LC_2 , но в области N-конца имеет «дополнительно» 41 аминокислотный остаток; кроме того, цепи отличаются пятью аминокислотными остатками в области 8-членного N-концевого фрагмента LC_2 . Каждая молекула миозина содержит либо две цепи LC_1 , либо две цепи LC_2 , которые важны для АТФазной активности и для связывания актина. В изолированном виде обе цепи, LC_1 и LC_2 , могут быть

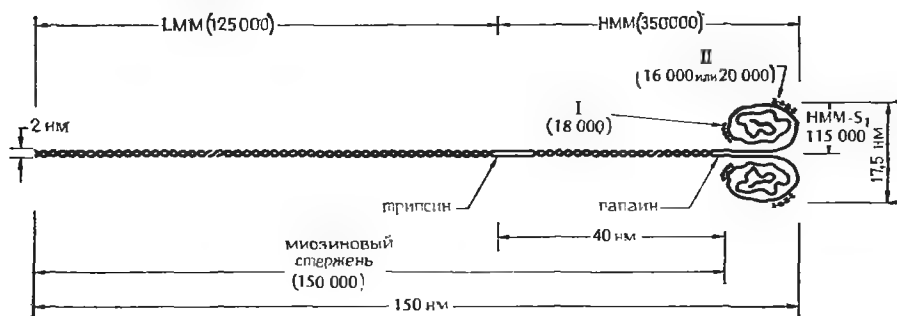
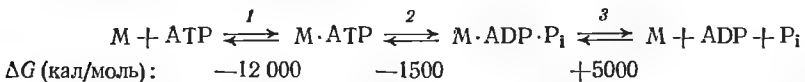


Рис. 36.4. Схематическое изображение миозиновой молекулы. Расщепление трипсином приводит к образованию легкого меромиозина (LMM), на долю которого приходится большая часть миозинового стержня, и тяжелого меромиозина (HMM), состоящего из участка миозинового стержня, двух головок S_1 и легких цепей. При расщеплении папаином образуется почти целый миозиновый стержень, две головки S_1 , каждая из которых содержит полипептидную цепь (I), отщепляемую при действии ДТНБ, и одну щелочную легкую цепь (II).

фосфорилированы по одному сериновому остатку. Фосфорилирование катализируется, по-видимому, специфической сАМР-зависимой протеинкиназой. Однако это фосфорилирование существенно только для функционирования миозина из гладких мышц. Миозины из медленных и быстрых мышц содержат разные наборы легких цепей. Длинная цепь миозина из быстрых мышц содержит один остаток N³-метилгистидина, а соответствующая цепь из миозина медленных мышц его не содержит. Головки миозиновой молекулы содержат ε-N-метил- и ε-N-триметиллизин. Как показано на рис. 36.4, кратковременная обработка миозина протеиназами приводит к расщеплению молекулы в определенных участках и образованию двух фрагментов — *легкого меромиозина* (LMM) и *тяжелого меромиозина* (HMM). Последний включает две интактные головки субфрагмента S₁.

Субфрагмент S₁, содержащий щелочные легкие цепи, обладает АТРазной активностью. Свойства миозиновой АТРазы необычны. В различных условиях она функционирует либо как K⁺-АТРаза, либо Mg²⁺-АТРаза, либо Ca²⁺-АТРаза. В отсутствие других белков сократительной системы она проявляет свойства K⁺,Mg²⁺-АТРазы. Кинетика гидролиза АТР включает по крайней мере семь различных интермедиатов и соответствующих активационных состояний. Рассмотрение этой кинетики, даже в упрощенном варианте, позволяет оценить роль миозина (M в приведенном ниже уравнении) в сократительном процессе:



АТР присоединяется к миозину очень быстро и почти необратимо с большим уменьшением свободной энергии. Последующий процесс гидролиза АТР протекает быстро; он легко обратим до тех пор, пока P_i остается связанным с белком. Легкая обратимость реакции $M \cdot \text{ATP} \rightleftharpoons M \cdot \text{ADP} \cdot P_i$ позволяет объяснить сопровождающий эту реакцию обмен трех из четырех атомов кислорода γ-концевого фосфата АТР на кислород H₂¹⁸O среды. Почему не обменивается четвертый атом, остается пока не ясным. Диссоциация продуктов гидролиза (ADP и P_i) из комплекса с ферментом является эндергоническим процессом. Эта стадия очень медленная, ее равновесие сдвинуто в сторону связывания продуктов реакции с ферментом. Таким образом, в стационарном состоянии главными интермедиатами являются комплексы M·ADP·P_i и M·ADP. Как мы увидим ниже, это обстоятельство является решающим в сократительном процессе.

Молекулы миозина конденсируются, образуя филаменты, состоящие примерно из 400 палочковидных молекул, связанных друг с другом таким образом, что пары головок миозиновых молекул



Рис. 36.5. Упаковка миозиновых молекул при образовании толстого филамента.

проецируются на ось волокна на расстоянии 14,3 нм; они располагаются по спирали (образуя угол 120°), в результате каждая головка четвертой пары находится на одной линии с одной из головок первой пары на расстоянии 43 нм (рис. 36.5). В центре зоны Н находится М-линия, от которой миозиновые филаменты ориентируются в обоих направлениях. Полагают, что в зоне М-линии локализован особый белок (*М-белок*); миозиновые нити стыкуются «хвост к хвосту».

36.1.2. Тонкие филаменты

Актин является водорастворимым глобулярным белком ($M\ 42\ 000$), состоящим из 376 аминокислотных остатков; он содержит один остаток N^3 -метилгистидина. В препарате актина, получаемого обычным методом, с каждой молекулой белка связана одна молекула АТР. Эта глобулярная форма получила название *Г-актина*. При добавлении Mg^{2+} актин быстро полимеризуется, образуя двунитчатую спиральную структуру — *Ф-актин*, как показано на рис. 36.6. Эта спиральная структура не включает регулярно повторяющихся единиц. Один полный виток спирали содержит от 13 до 14 молекул *Г-актина*. Тонкие филаменты мышцы образованы такими двунитчатыми структурами, связанными между собой нековалентными связями; взаимориентация происходит, по-видимому, в процессе реакции полимеризации:

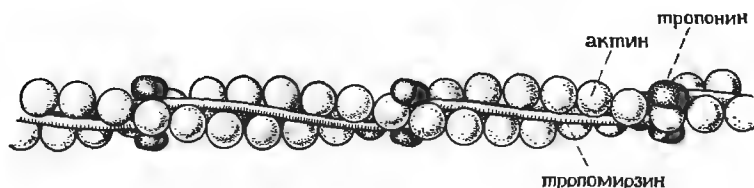
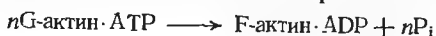


Рис. 36.6. Предполагаемое взаиморасположение тропомиозина, тропонина и актина в тонком филаменте мышцы. Тропомиозин находится в желобке актиновой спирали. На каждые семь пар мономеров *Г-актина* приходится по одной молекуле тропомиозина и тропонина. [Huxley H. E., Regulation of Muscle Function by Tropomyosin — Troponin, p. 319, in Y. Hatefi and L. Djavadi-Ohanian, eds., The Structural Basis of Membrane Function, Academic Press, Inc., New York, 1976.]

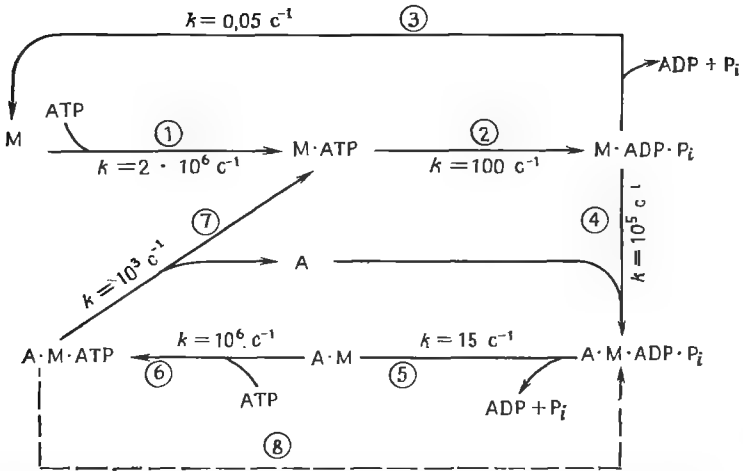


Рис. 36.7. Кинетика системы миозиновой АТФазы. Последовательность 1, 2 и 3 — стадии гидролиза АТФ в отсутствие актина. Последовательность 6, 7, 2, 4 и 5 — стадии гидролиза в присутствии актина. Константы скоростей указаны только для прямых реакций, А — актин; М — миозин. [Taylor E. W., *Ann. Rev. Biochem.*, 41, 577—616 (1972).]

Эта гидролитическая реакция не является, однако, абсолютно необходимой, поскольку G-актин, освобожденный от АТФ, также способен к полимеризации при оптимальной ионной силе. В то же время F-актин более стабилен в комплексе с ADP.

Скелетные мышцы содержат в два раза больше (по массе) миозина, чем актина. Другие органы, а также клетки организмов примитивных видов содержат, напротив, намного больше актина, чем миозина. Актин часто находится в клетках в виде тонких филаментов, не образующих строго упорядоченных структур. Простой способ идентификации актина — это добавление раствора НММ- S_1 . Головки НММ- S_1 присоединяются к актиновым филаментам подобно наконечникам стрел, как бы *декорируя* филаменты.

F-актин присоединяет НММ-фрагменты или интактный миозин таким же образом, как он связывает S_1 . Связывание, как полагают, осуществляется в той области головки молекулы миозина, в которой находятся две сульфгидрильные группы. Все молекулы G-актина в составе F-актина доступны для взаимодействия с миозином. При смешивании F-актина и миозина быстро освобождается ADP, почти в стехиометрических количествах. Это обусловлено тем, что, как показано на схеме рис. 36.7, реакции



половине молекулы, а положительно заряженные — в С-концевой. Поскольку в молекуле имеется избыток (9) положительно заряженных остатков, ее изоэлектрическая точка (pI) равна 8,8. Тн-Т прочно связывается изолированным тропомиозином и тропомиозин-Ф-актиновым комплексом; благодаря этому происходит присоединение Тн-І и Тн-С к комплексу Ф-актин — тропомиозин; оно зависит от $[Ca^{2+}]$; см. ниже. Цепь Тн-І состоит из 179 остатков. Актинсвязывающий центр локализован, по-видимому, в области участка, содержащего основные аминокислоты (102—135); связывание же Тн-С происходит в области N-конца. Функция Тн-І состоит в предотвращении взаимодействия миозиновых головок с актином; в результате блокируется как связывание, так и АТРазная активность. Тн-І проявляет такое же действие на Ф-актин, как и сам тропонин. При адекватных $[K^+]$, $[Mg^{2+}]$ и $[Тн-І]$ происходит полное торможение АТРаза.

Тропонин С, Ca^{2+} -связывающая субъединица (M 18 000), образован полипептидной цепью, состоящей из 159 остатков. Это кислый компонент тропонина; низкое значение pI этого белка, равное 4,1, обусловлено наличием большого числа остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот. Тропонин С — это единственная субъединица, несущая центр связывания Ca^{2+} . Чистый препарат Тн-С имеет шесть центров связывания двухвалентных катионов: два для Mg^{2+} , два для Ca^{2+} и, кроме того, еще два центра, за которые конкурируют указанные ионы. В интактном тропониновом комплексе, включающем все компоненты, имеются четыре Ca^{2+} -связывающих центра, характеризующиеся $K=5$ мкМ. Последовательность аминокислотных остатков Тн-С сходна с последовательностью *парвальбумина*, Ca^{2+} -связывающего белка из мышц рыб (который не является составной частью миозин-актиновой системы), и последовательностью Ca^{2+} -связывающих щелочных легких цепей миозиновых головок S_1 . Молекула тропонинового комплекса (Т+І+С) фосфорилируется АТР при действии сАМР-зависимой киназы. При этом происходит фосфорилирование серина в субъединице Тн-І. В результате увеличиваются сродство комплекса к Ca^{2+} и амплитуда обусловленных связыванием Ca^{2+} конформационных изменений.

В нормальной мышце, где все рассматриваемые компоненты собраны вместе на тонком филаменте, как показано на рис. 36.8, тропомиозин блокирует присоединение миозиновой головки S_1 к находящемуся рядом Г-актиновому мономеру. Появляющийся Ca^{2+} быстро связывается с Тн-С; это приводит к значительному конформационному изменению белка. Последнее увеличивает степень взаимодействия между субъединицами тропонина, ослабляя одновременно связь между Тн-І и Ф-актином. Это в свою очередь приводит к латеральному перемещению молекулы тропомиозина по желобку тонкого филамента. В результате «открывается» мио-

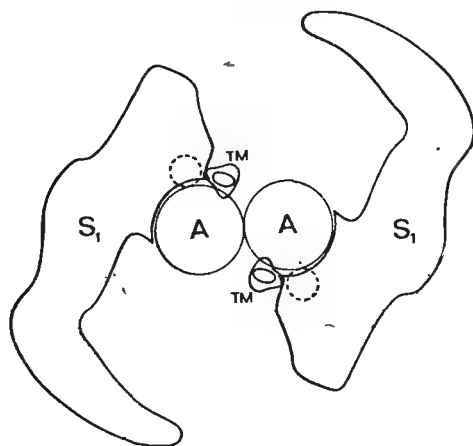


Рис. 36.8. Взаимодействия в комплексе актин — тропомиозин — миозин S_1 . Положение тропомиозина (ТМ) в активированном состоянии обозначено сплошной линией, в состоянии расслабления — прерывистой. Очевидно, каким образом тропомиозин может блокировать образование поперечного мостика. На рисунке приблизительно сохранены соотношения размеров компонентов; диаметр мономера G-актина 2,4 нм. [Huxley H. E., Regulation of Muscle Function by Tropomyosin — Tropoin, p. 322, in Y. Hatefi and L. Djavadi-Ohanian, eds., The Structural Basis of Membrane Function, Acad. Press, Inc., New York, 1976.]

зінсвязывающий центр на поверхности актина. Следует отметить, что, в то время как чистый миозин является K^+ -АТФазой, а комплекс актин — миозин — Mg^{2+} -АТФазой, свойства полного актин — тропомиозин — тропонин-миозинового комплекса характеризуют его как Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу.

36.1.3. Сокращение

Сокращение инициируется приходом потенциала действия на концевую пластинку двигательного нерва (рис. 37.3). Этот потенциал переносится затем через синапс в результате освобождения ацетилхолина; последний связывается с постсинаптическими ацетилхолиновыми рецепторами, очень сходными с таковыми в нервах и электрических органах *Torpedo* (разд. 37.1.2.2). Затем потенциал действия распространяется вдоль сарколеммы, в которой в большом количестве содержится Na^+ , K^+ -АТФаза (гл. 11), и далее к поперечным трубочкам Т-системы, по которым он распространяется с помощью такого же механизма, поскольку эта система также обогащена Na^+ , K^+ -АТФазой. В области Z-линии поперечные трубочки образуют впячивания внутрь мышечного волокна и охватывают каждую миофибриллу. Здесь они вступают в контакт

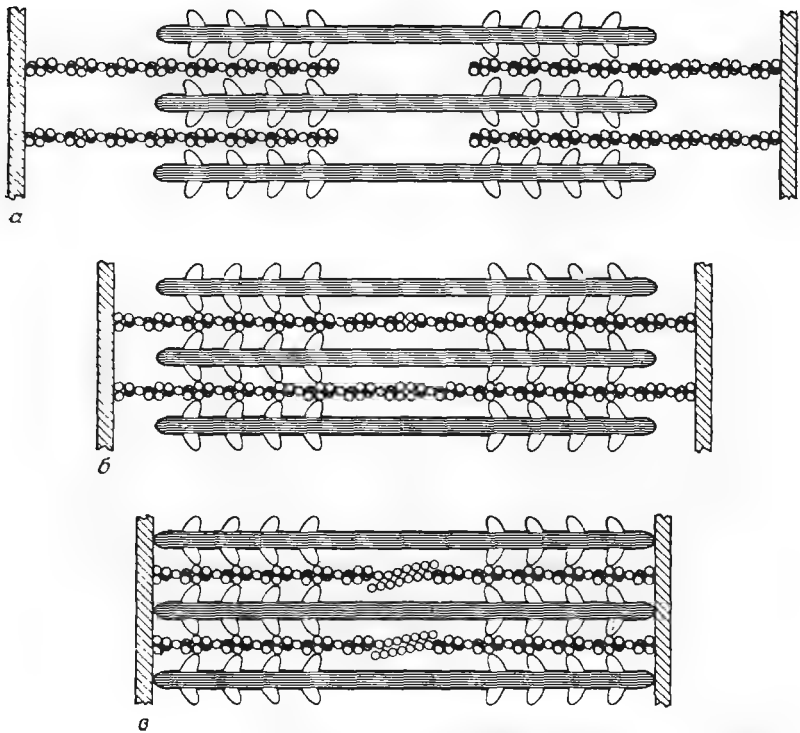


Рис. 36.9. Скольжение филаментов в процессе сокращения. *а* — состояние покоя; *б* — умеренное сокращение; *в* — максимальное сокращение: толстые филаменты контактируют с Z-линиями. Структура толстых и тонких филаментов представлена на рис. 36.5 и 36.6 соответственно.

с цистернами саркоплазматического ретикулума (рис. 36.1). Природа передачи сигнала от поперечных трубочек на цистерны ретикулума пока не ясна. Известно только, что при поступлении сигнала цистерны начинают освобождать находящийся в них Ca^{2+} . Концентрация Ca^{2+} в мышечном цитозоле, составляющая 10 нМ в покое, быстро достигает 10 мкМ, что вполне достаточно для обеспечения всех центров связывания Ca^{2+} на Тн-С.

Генерация силы, или укорочение, обусловлена характером взаимодействия между миозином и актином. До сих пор нет достаточных экспериментальных данных, позволяющих сделать выбор между несколькими предложенными гипотетическими механизмами. Наиболее приемлемой в настоящее время является *модель весельной лодки*. Согласно этой схеме, на миозиновом стержне имеется подвижный шарнир, возможно на участке, наиболее доступном

для действия трипсина (рис. 36.4); при связывании глобулярной головки миозина соответствующим экспонированным участком актина происходит поворот в области шарнира. Именно такие повороты, происходящие одновременно в многочисленных участках взаимодействия миозина и актина, являются причиной втягивания актиновых филаментов в Н-зону. Здесь они контактируют или (при максимальном укорочении) даже перекрываются друг с другом, как это изображено на рис. 36.9. Скорость этих процессов можно оценить, учитывая, что сокращение осуществляется за несколько миллисекунд; для достижения максимальной концентрации Ca^{2+} необходимо около 3 мс, а максимальное напряжение достигается через 20 мс.

Энергия для этого процесса должна поставляться за счет гидролиза АТФ. Так как цикл состоит из соединения и разъединения актиновых и миозиновых нитей, можно предположить, что АТФ гидролизует на освобождающейся из связи с актином миозиновой головке (реакция 2 рис. 36.7). Следовательно, энергизованный комплекс миозин-ADP- P_i вступает в контакт с актином, а именно с тем участком G-актина, который открывается при перемещении тропомиозиновой нити. Далее следует скольжение актиновых филаментов, которое происходит в период реакций 4—6. Связывание следующей молекулы АТФ вызывает диссоциацию актин-миозинового комплекса, так что рассмотренный цикл может теперь повториться снова.

36.1.4. Роль саркоплазматического ретикулула

Окончание возбужденного состояния происходит на фоне быстрого уменьшения локальной $[\text{Ca}^{2+}]$; начинается расслабление. Снижение $[\text{Ca}^{2+}]$ достигается за счет функционирования в мембранах саркоплазматического ретикулула $\text{Mg}^{2+}, \text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (СР-АТФазы), выполняющей роль кальциевого насоса. Способность саркоплазматического ретикулула удалять Ca^{2+} достаточна для того, чтобы сокращение закончилось в пределах действительно наблюдаемых временных интервалов. Для мышечного волокна диаметром 100 мкм объем мышцы, заключенный в 1 см² поверхностной мембраны, содержит 7 см² мембран Т-трубочек и 135 см² мембран саркоплазматического ретикулула.

АТФаза саркоплазматического ретикулула состоит из четырех субъединиц с молекулярной массой по 100 000 каждая. Она является интегральной частью мембраны ретикулула, составляя 95% общего содержания ее белка. Эта АТФаза в общем аналогична H^+ -АТФазе митохондрий и Na^+, K^+ -АТФазе сарколеммы. Располагаясь перпендикулярно мембране, она, однако, не является электрогенной, так как обеспечивает обмен Mg^{2+} на Ca^{2+} , исполь-

зуя для работы против градиента $[Ca^{2+}]$ энергию АТР. Кроме того, имеются данные об образовании на ферменте аспартилфосфата после добавления $АТР + Mg^{2+}$ или даже при добавлении P_i . Однако не вполне ясно, является ли этот ангидрид интермедиатом в нормальном каталитическом цикле или при функционировании насоса.

СР-АТРаза может быть экстрагирована из мембраны с помощью детергентов. Ферментативная активность СР-АТРазы сохраняется при условии, что препарат содержит фосфоглицериды (примерно 30 молекул на 1 молекулу фермента) и что существенные сульфгидрильные группы фермента остаются интактными. Полное удаление фосфоглицеридов не влияет на скорость фосфорилирования фермента по остатку аспарагиновой кислоты за счет АТР, однако образовавшаяся карбоксил-фосфатная связь не гидролизуется и фермент утрачивает АТРАЗную активность. Синтетические детергенты могут заменять 25 молекул фосфоглицеридов, но остальные 5 молекул «незаменимы». Замещение ненасыщенных жирных кислот фосфатидилхолина на остатки пальмитиновой кислоты приводит к значительному уменьшению АТРАЗной активности; обусловленная таким замещением более жесткая структура мембраны ограничивает конформационные изменения, необходимые для проявления активности и секреции Ca^{2+} .

Ретикулум содержит аденилаткиназу, аденилатциклазу и сАМР-зависимую киназу. Последняя фосфорилирует некоторые белки, в том числе АТРАЗу. В результате фосфорилирования способность ретикулума перекачивать Ca^{2+} в цистерны увеличивается в несколько раз, однако механизм этой активации остается пока загадкой. По существу, фермент, осуществляющий активный перенос Ca^{2+} , является обратимой АТРАЗой. Если замкнутые везикулы, приготовленные из саркоплазматического ретикулума, предварительно нагрузить Ca^{2+} и затем поместить в бескальциевую среду с $ADP + P_i$, то одновременно с выходом Ca^{2+} из везикул будет осуществляться синтез АТР. Таким образом, при движении Ca^{2+} через ионные каналы по градиенту концентрации Ca^{2+} -АТРаза работает как АТР-синтетаза. Этот процесс напоминает функционирование АТР-синтетазы в митохондриях и хлоропластах.

Имеются еще три других компонента Ca^{2+} -регулирующей системы саркоплазматического ретикулума. Значение этих компонентов пока неясно. Один из них — это *ионофор*, протеолипид, экстрагируемый из ретикулума; известно, что он ускоряет действие АТРазы как насоса. Второй — гликопротенд, названный *кальсеквестрином* ($M\ 54\ 000$), находится внутри просвета каналов саркоплазматического ретикулума; одна молекула белка связывает несколько молекул Ca^{2+} . Значение депо для хранения Ca^{2+} в этой системе очевидно. Кроме того, имеются меньшие количества еще одного белка с высоким сродством к Ca^{2+} .

36.1.4.1. Сокращение в разных типах мышц

Мышцы всех позвоночных генерируют сокращение с помощью системы актин—миозин. Среди скелетных мышц различают медленные и быстрые мышцы. В общем $V_{\max}$ актомиозиновой АТРазы коррелирует со скоростью сокращения. В тяжелых цепях миозина медленных мышц не обнаружен метилгистидин; относительное количество легких цепей у них отличается от такового у быстрых мышц. Медленные мышцы имеют также относительно больше β -цепей, чем α -цепей, тропомиозина по сравнению с быстрыми мышцами.

Еще больше выражены различия между скелетными, сердечной и гладкими мышцами. Миозин сердечной мышцы имеет совершенно особые свойства. Он взаимодействует с F-актином, имеющим вполне развитую тропомиозин-тропониновую систему; однако тропомиозин из сердечной мышцы состоит только из α -цепей. В структуре тропонина С из сердца быка имеется 55 замен (на 161 аминокислотный остаток) по сравнению с Тн-С из скелетных мышц кролика; тропонин С из сердца быка имеет три, а не четыре участка связывания Ca^{2+} . Отличаются также Тн-I различных мышц; cAMP-зависимая протеинкиназа сердца фосфорилирует сердечно-мышечный Тн-I в 30 раз быстрее, чем Тн-I из быстрых скелетных мышц. Процессом, лимитирующим скорость сердечных сокращений, является, вероятно, работа кальциевого насоса, поскольку в желудочке сердца концентрация CP-АТРазы меньше, чем в скелетной мышце, при этом ее $K_m^{\text{Ca}^{2+}}$ в четыре раза выше, а $V_{\max}$ в четыре раза меньше, чем у АТРазы скелетной мышцы.

В гладких мышцах тонкие филаменты содержат тропомиозин, но в них нет тропонина. Как и в скелетных мышцах, «вторичным посредником» при действии нервного импульса является Ca^{2+} , но активация Ca^{2+} в данном случае осуществляется в результате прямого взаимодействия с легкими цепями миозина и изменения их свойств, а не опосредуется тропонином. Хотя в гладких мышцах и имеется саркоплазматический ретикулум, однако содержание в нем Ca^{2+} слишком мало для инициации сокращения при выходе его в саркоплазму. Следовательно, нервный импульс каким-то образом индуцирует переход Ca^{2+} из внесклеточной среды в клетку. Гладкие мышцы работают достаточно медленно и, по-видимому, могут использовать такой механизм; не исключено, что Ca^{2+} , сконцентрированный саркоплазматическим ретикулумом, возвращается в интерстициальную жидкость.

36.1.4.2. Мышечное сокращение у других видов

Мышцы всех позвоночных и беспозвоночных животных используют систему актин—миозин. Более того, общая структура миозина, т. е. наличие стержня, головок и легких цепей, а также

механизм взаимодействия миозина с актином в основном сходны. Например, актин из мышц омара находится в комплексе с тропомиозином и трехкомпонентным тропонином; в последнем, однако, Тн-С связывает не четыре, а лишь один Ca^{2+} (на одну молекулу белка). Тропонин С акулы связывает два Ca^{2+} . Эти белки из разных источников обнаруживают различия в аминокислотной последовательности, молекулярной массе и в Ca^{2+} -связывающих свойствах, но общий план механизма скольжения толстых и тонких нитей, запускаемого при изменении концентрации Ca^{2+} , у них сходен.

В противоположность довольно большому числу замен, обнаруженных в аминокислотных последовательностях миозинов из мышц разных видов животных, структура актина в ходе эволюции остается очень консервативной; 93% аминокислотной последовательности актина мышц круглых червей идентично таковой актина мышц кролика. Это, вероятно, является отражением необычно большого числа ограничений, накладываемых на возможные мутации в структуре актина. Каждый мономер G-актина должен осуществлять поверхностные контакты, обеспечивающие связывание: 1) трех других мономеров G-актина, с которыми он соединяется в F-актине, 2) тропомиозина, 3) Тн-I и 4) головки миозина — субфрагмента S_1 . Так как области этих контактов занимают значительную часть общей поверхности актинового мономера, то лишь небольшое число аминокислотных замен могло оказаться приемлемым в ходе эволюции.

36.1.4.3. Наличие актина и миозина в других тканях, помимо мышечной

Актин и миозин были обнаружены (чаще всего в виде филаментных структур) во многих типах клеток, помимо мышечных. Однако где бы ни встречались эти белки, во всех случаях они используются для обеспечения подвижности: амeboидного движения, потоков протоплазмы, митоза, экзо- и эндоцитоза и др. Актиновые филаменты идентифицируются путем их «декорирования» НММ или S_1 (разд. 36.1.1). Нити, образующиеся из актинов, выделенных из столь различных источников, как амeba, тромбоциты и мозг, не отличимы по внешнему виду от филаментов актина мышц кроликов, и, как уже отмечено, аминокислотная последовательность у этих актинов варьирует незначительно. Однако нередко актины мышц, фибробластов и мозга данного вида отличаются между собой в большей степени, чем от соответствующих актинов других видов. Антитела к миозину тромбоцитов кролика не реагируют с миозином из скелетных мышц. Напротив, миозины определенного типа клеток различных видов животных обычно сходны между собой. В то же время актин из цитоплазмы немы-

шечных клеток обычно активирует соответствующую (немышечную) миозиновую АТФазу в 2—5 раз, в то время как в случае взаимодействия соответствующих белков скелетных мышц наблюдается активация в 50—300 раз.

В щеточной кайме кишечника обнаружены только филаменты актина, вытянутые вдоль длинной оси микроворсинки. В подлежащей же соединительной ткани обнаружены и актин и миозин. Их функция неизвестна. Микроворсинки ряда клеток почек, по-видимому, содержат только актин. Актин-миозиновый комплекс макрофагов, который, по всей вероятности, участвует в «обволакивающих» (поглощающих) движениях этих клеток, по-видимому, активируется не Ca^{2+} , а другими факторами. Другой пример наличия актина без миозина встречается в случае акросомы спермы *Limulus*. В ней содержится нефиламентный актин, который может быстро полимеризоваться, образуя длинные клеточные отростки. Это происходит в тот момент, когда акросома приходит в контакт с желеобразной оболочкой яйцеклетки. По-видимому, отростки способствуют проникновению сперматозоида в яйцо.

Полагают, что одним из самых древних путей использования актомиозиновой системы является участие актина и миозина в процессе митоза. Сократительные белки осуществляют растягивание тубулиновых волокон митотического аппарата, способствуя расхождению хромосом. Кроме того, у животных клеток в ходе митоза образуется кольцо актиновых филаментов по экватору клетки, сжимающих ее при подготовке к делению. Это сократительное кольцо существует очень недолго и исчезает сразу же после деления. Как отмечено в дальнейшем изложении, актин и миозин нервных окончаний (разд. 37.2.3) и коры надпочечников (разд. 45.1.1) функционируют при выталкивании везикул из клетки. Роль значительных количеств актина в тромбоцитах (гл. 30) и фибробластах пока не вполне ясна.

36.1.4.4. Другие мышечные белки

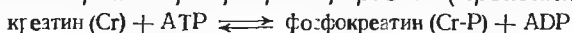
Экстракты мышц содержат значительные количества некоторых необычных белков неизвестного назначения, которые, возможно, участвуют в сократительной функции этой ткани. Среди них можно отметить следующие. α -Актинин; это димер, образованный идентичными субъединицами с молекулярной массой 95 000; вероятно, он является основным компонентом структуры Z-линии. В связанной с актином форме этот белок найден также в микроворсинках; полагают, что он участвует в фиксировании F-актиновых филаментов. β -Актинин имеет различную локализацию; он ограничивает длину нитей F-актина и, следовательно, определяет их размер. С-белок прочно связан с миозином, он обнаружен в небольших нестехиометрических количествах; его роль неизвестна. В волокнах

содержится также неидентифицированный «эластичный» белок. Он ориентирован вдоль главной оси волокна и, по-видимому, поддерживает целостность его структуры. Предполагается, что каучукоподобные свойства этого белка обеспечивают в какой-то мере способность мышцы к пассивному растяжению. *Десмин* ($M\ 50\ 000$) полимеризуется в филаменты диаметром около 10 нм, которые, взаимодействуя между собой, образуют основную нерастворимую структуру Z-линий в миофибриллах как гладких, так и скелетных мышц. Десмина особенно много в сердечной мышце.

36.2. Источник энергии для мышечной работы

Покоящаяся мышца, подобно другим тканям, требует постоянного обеспечения АТФ для поддержания постоянства своего состава и непрерывного протекания метаболических процессов. В то же время мышца сильно отличается от других тканей тем, что ее потребность в энергии, в форме АТФ, может почти мгновенно возрастать в 20—200 раз при выполнении специфической функции. Скорость образования АТФ при окислении углеводов или ацетатацетата вполне достаточна, чтобы удовлетворить потребности в энергии покоящейся мышцы, но не всегда достаточна для работающей. При максимальной работе мышцы лягушки и млекопитающих используют АТФ со скоростью около 0,1 и 1,0 ммоль/г в 1 мин соответственно. Однако в покоящейся мышце содержится только около 5 мкмоль АТФ на 1 г ткани. Это количество может удовлетворить потребности скелетной мышцы млекопитающих в течение не более чем 0,5 с интенсивной работы (около 10 сокращений). При максимальной активности мышцы лягушки скорость утилизации АТФ увеличивается примерно в 1000 раз по сравнению с покоем. Предельно возможное увеличение поглощения O_2 является гораздо меньшим. Оно зависит от характера метаболизма данного типа мышцы в стационарном режиме работы. Гликолиз может вносить существенный вклад в восстановление запаса АТФ, однако при этом развивается утомление мышцы.

Основным фосфорилированным соединением в мышце является фосфокреатин (разд. 22.3), образующийся за счет АТФ в реакции, катализируемой *креатинфосфотрансферазой* (креатинкиназой):

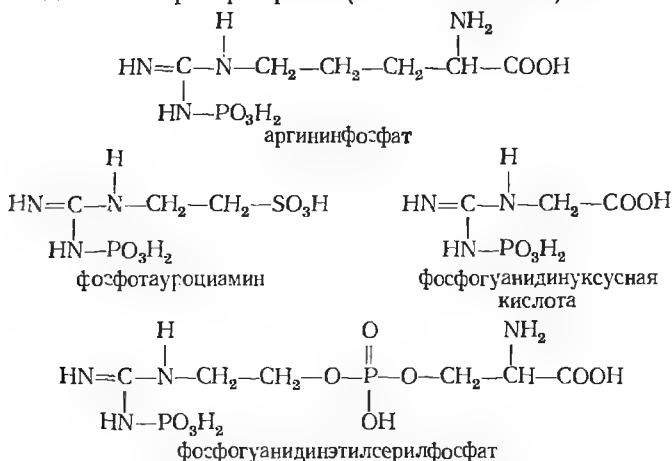


$$K = \frac{[\text{АТФ}][\text{Cr}]}{[\text{АДП}][\text{Cr-P}]}; \quad \frac{[\text{АТФ}]}{[\text{АДП}]} = K \frac{[\text{Cr-P}]}{[\text{Cr}]}$$

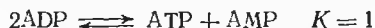
В скелетных мышцах млекопитающих при нормальных концентрациях Mg^{2+} и K^+ и при физиологическом рН значение K равно около 25, т. е. отношение $[\text{АТФ}]/[\text{АДП}]$ примерно в 25 раз больше отношения $[\text{Cr-P}]/[\text{Cr}]$. Покоящиеся мышцы содержат в 3—8 раз больше фосфокреатина, чем АТФ, т. е. количество, достаточное

для 30—100 сокращений. Если мышцу раздражают в условиях, при которых использованный АТР может быть пополнен только за счет фосфокреатина, например в атмосфере N_2 при полном блокировании гликолиза иодацетатом, то концентрация АТР некоторое время остается относительно постоянной, в то время как фосфокреатин быстро исчезает. Это можно понять, учитывая положение равновесия рассмотренной выше реакции. Только тогда, когда фосфокреатин почти исчерпан, уровень [АТР] начинает уменьшаться и мышца прекращает работу, впадая в состояние контрактуры или вялого паралича.

У беспозвоночных метаболическую роль фосфокреатина выполняют другие фосфорилированные гуанидиновые соединения, наиболее часто аргининфосфат, особенно у членистоногих и иглокожих. У аннелид эту роль выполняют N-фосфопроизводные гуанидинуксусной кислоты (*Nereis diversicola*), тауроциамин (*Arenicola*) и гуанидинэтилсерилфосфата (мышцы пиявки):

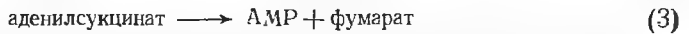
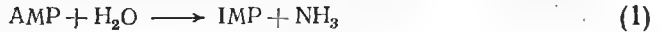


Мышца располагает еще одним механизмом для более полного извлечения всей энергии АТР — аденилаткиназной реакцией:



В процессе сокращения, однако, скорость аденилаткиназной реакции изменяется незначительно. Важное значение этой реакции состоит, вероятно, в том, что образующийся АМР является положительным эффектором фосфофруктокиназы (разд. 14.4.2.1); он может, следовательно, увеличивать скорость гликолиза. Когда потребность в АТР уменьшается, аденилаткиназа катализирует обратный процесс — образование АДФ из АТР и АМР. Не известно реакции, которая могла бы «продолжить» аденилаткиназную реакцию: цитоплазматическая АМР не может выполнять роль акцептора фосфата ни при анаэробном гликолизе, ни при окисли-

тельных реакций. В сокращающейся мышце в значительном количестве образуется аммиак; при действии *аденилатдезаминазы* на АМР происходит образование инозиновой кислоты (ИМР) и NH_3 . В результате функционирования аденилатдезаминазы равновесие аденилаткиназной реакции будет сдвигаться вправо до тех пор, пока не израсходуется весь запас АТФ. Это наблюдается, однако, только тогда, когда мышца впадает в состояние оцепенения. Регенерация АМР осуществляется путем образования аденилсукцината (разд. 24.1.2) и его последующего расщепления. Эти реакции следующие:



Фумарат при участии фумаразы (разд. 12.2.3) быстро превращается в малат. Накопление NH_3 , следовательно, происходит в процессе утилизации АТФ (образование АМР аденилаткиназой). Ресинтезу АМР благоприятствует высокая скорость регенерации АТФ и, следовательно, образования GTP. Результатом всей рассмотренной последовательности реакции является дезаминирование аспартата, а возможно, и других аминокислот (благодаря реакциям переаминирования). Реальная функция этой системы в метаболизме мышцы неизвестна. Возможно, что NH_3 способствует предотвращению подкисления среды, возникающего в результате образования молочной кислоты в период сокращения (см. ниже). Кажется маловероятным, чтобы эта система существовала только для того, чтобы обеспечить несколько дополнительных мышечных сокращений.

Энергия, которая может быть получена за счет АТФ и креатинфосфата, содержащихся в любой данный момент в мышце, составляет небольшую долю той энергии, которая необходима для ритмических сокращений сердечной и гладкой мышц, и еще меньшую долю энергии, затрачиваемой мышцами животных в период бега.

36.2.1. Гликолиз при мышечном сокращении

Скелетная мышца переходит из состояния покоя в состояние с максимальной активностью в течение доли секунды. Внезапное возрастание потребности в АТФ в период короткого спринта удовлетворяется в основном за счет энергии гликолиза. При этом используются запас мышечного гликогена, а также глюкоза, поступающая из крови; вклад усиливающегося окислительного обмена невелик. Когда изолированная утомленная мышца стимули-



Рис. 36.10. Превращение углеводов — источник энергии для мышечного сокращения. Молочная кислота, образующаяся при сокращении мышц, диффундирует в кровь и превращается в печени в гликоген, при этом используется АТФ, образующийся при окислении части молочной кислоты. Этот гликоген является источником глюкозы крови, используемой для синтеза мышечного гликогена. Таким образом, источником энергии для мышечного сокращения является процесс окислительного фосфорилирования в печени.

руется *in vitro* прерывистыми стимулами в аэробных условиях, она освобождает молочную кислоту в период сокращения и ресинтезирует из нее значительную часть гликогена в последующей фазе отдыха. Энергию для ресинтеза поставляет окисление определенной доли молочной кислоты, достаточное для образования необходимого количества АТФ. Однако этот механизм окислительного ресинтеза не наблюдается *in vivo*. *In vitro* молочная кислота, образующаяся во время сокращения, вновь поступает в мышцу в период покоя. *In vivo* молочная кислота диффундирует в интерстициальную жидкость и уносится током крови в печень. Здесь большая ее часть утилизируется для синтеза гликогена. Синтез осуществляется за счет АТФ, образующегося при окислении примерно $\frac{1}{6}$ утилизируемой молочной кислоты. Образовавшийся гликоген либо сохраняется в печени, либо превращается в глюкозу крови. Эта серия реакций показана на рис. 36.10.

Способность мышцы развивать максимальную активность в анаэробных условиях приводит к возникновению кислородной задолженности. Это можно проиллюстрировать следующим примером. Спринтер, бегущий с максимальной скоростью, за 10 с потребляет около 1 л кислорода, в то время как в период покоя он потребляет 40 мл O_2 за такое же время. После остановки атлет в течение некоторого времени продолжает дышать с повышенной, хотя и постепенно уменьшающейся скоростью. В этот период он поглощает дополнительно 4 л O_2 (по сравнению с потреблением в период покоя). Таким образом, усилия, связанные с бегом, приводят к суммарному сверхпоглощению 5 л кислорода, около $\frac{4}{5}$ которого потребляется после прекращения бега. Этот кислород используется для окисления такого количества молочной кислоты, которое необходимо, с одной стороны, для превращения оставшейся молочной кислоты в гликоген, а с другой — для восстановления нормальной концентрации креатинфосфата. В конечном счете вся энергия для мышечной работы поступает за счет окис-

ления ацетоацетата и углеводов. Поскольку количество энергии, расходуемой при интенсивной мышечной работе, больше, чем то, которое могут поставить в период работы окислительные процессы, возникает кислородная задолженность; она должна погашаться в восстановительный период. Следует отметить, что, по существу, часть энергии для мышечной работы поставляют окислительные процессы, происходящие в печени.

Выполнение мышцами механической работы автоматически ускоряет функционирование химического аппарата, снабжающего мышцу энергией. ADP, освобождающийся при сокращении, используется в качестве акцептора как при митохондриальном окислительном фосфорилировании, так и для двух генерирующих энергию стадий гликолиза. Часть ADP превращается в АМР аденилаткиназой; АМР является положительным эффектором фосфофруктокиназы (разд. 14.4.2.1) и, следовательно, может ускорять гликолиз. Освобождающийся при гидролизе АТФ неорганический фосфат в свою очередь оказывается доступным для митохондрий, а также для триозофосфатдегидрогеназы и гликогенфосфорилазы. Поскольку уровень ADP и неорганического фосфата является лимитирующим фактором, определяющим скорость метаболических процессов в покоящейся мышце, то наблюдаемое ускорение этих процессов в работающей мышце является элегантным примером саморегуляции в биологической системе.

В то время как ранее сокращавшаяся или утомленная мышца получает необходимую для работы энергию главным образом за счет анаэробного превращения глюкозы или гликогена в молочную кислоту, покоящаяся мышца, а также мышца с мощным окислительным метаболизмом получают значительную часть требуемой энергии за счет окисления жирных кислот и ацетоацетата.

Покоящаяся мышца потребляет относительно небольшие количества глюкозы. Относительно медленные сокращения гладких мышц обеспечиваются энергией за счет окисления жирных кислот, ацетоуксусной кислоты и в меньшей степени глюкозы. Сердечная мышца, которая богата миоглобином, ферментами цикла трикарбоновых кислот и имеет развитую систему электронного транспорта, использует для пополнения запаса АТФ, расходуемого при сокращении, в основном аэробные реакции. При этом главным субстратом окисления в сердечной мышце являются жирные кислоты; глюкоза используется в относительно небольших количествах. В период нагрузки, когда обмен в скелетной и сердечной мышцах ускоряется, увеличивается утилизация глюкозы крови сердечной мышцей; она использует также лактат, поступающий в кровяное русло из периферических мышц; утилизация жирных кислот при этом увеличивается незначительно.

Характер метаболизма мышц проявляется и в их функциональных свойствах. Например, «быстро утомляемые мышцы»

часто сокращаются быстрее и имеют большую АТРазную активность (в расчете на 1 моль миозина); при этом следует иметь в виду, что АТРазная реакция является скоростьлимитирующей стадией в сократительном процессе. Характер метаболизма и функциональные свойства мышцы находятся в ходе развития под контролем нервной системы. Специфика иннервации быстро и медленно сокращающихся мышц обуславливает формирование определенных типов миозиновой АТРазы и лактатдегидрогеназы; в мышцах быстрого типа образуется главным образом изофермент M_4 , а в мышцах медленного типа — в основном изофермент H_4 (разд. 14.4.2.11). Таким образом, характер иннервации влияет на конечное выражение генетического потенциала мышечной ткани.

36.3. Реснички и жгутики

Подвижность различных клеток связана с характерной структурой — аксонемой $9+2$ (рис. 36.11), обнаруженной в жгутиках сперматозоидов и в ресничках клеток многих тканей и органов. Круг из 9 пар (дуплетов) микротрубочек находится внутри ствола. Каждая пара включает одну «круглую» микротрубочку *A*, образованную 13 молекулами тубулина (в поперечном сечении), и одну «полукруглую» (*B*, 10 молекул тубулина); α - и β -субъединицы тубулина чередуются, как обычно, в микротрубочках. Свойства

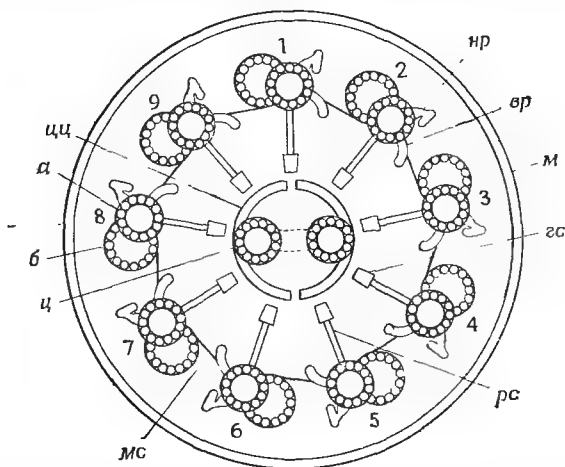


Рис. 36.11. Схематическое изображение среза реснички. *м* — мембрана; *а* и *б* — трубочки внешнего дуплета; *мс* — междуплетная связь; *нр* — наружная ручка; *вр* — внутренняя ручка; *рс* — радиальная спица; *гс* — головка спицы; *цц* — центральный цилиндр; *ц* — центральная тубула. Известно только, что тубулы образованы тубулином. [Mohri H., The Function of Tubulin in Motile Systems, Biochim. Biophys. Acta, 456, 87 (1976).]

α - и β -тубулинов описаны в гл. 11. Микротрубочка, поперечный срез которой приведен на рис. 36.11, является цилиндром; длина микротрубочек различна: от 0,5 мкм (обычные микротрубочки) до нескольких миллиметров у жгутиков сперматозоидов или гребневиков.

На каждой микротрубочке А имеется «ручка», образованная *динеином* — АТРазой (M около $5 \cdot 10^5$), активируемой либо Ca^{2+} , либо Mg^{2+} . Молекула динеина представляет собой палочку размером 9×30 нм; это крупный объект в микромире клетки. В растворе динеин спонтанно рекомбинируется с микротрубочкой А наружного дуплета; рекомбинация может происходить также с α - и β -тубулинами. *Нексин* — белок (M 150 000), образующий междуплетные связи. Другие белки, например компоненты радиальных спиц или молоткообразных окончаний, еще не идентифицированы.

Представления о физической основе биения ресничек довольно противоречивы. Конечно, АТР является источником энергии, а динеин — АТРазой; реснички и жгутики снабжаются АТР в количестве, достаточном, чтобы обеспечить их движение. Согласно одной из схем, между наружными дуплетами происходит активное скольжение. Это справедливо для ресничек. При объяснении синусоидального характера биения жгутиков предполагают, что динеиновые «ручки» могут перемещаться к соседнему дуплету и функционировать подобно миозиновой «гребной лодке». Интересно, что динеин обнаружен в делящихся клетках, у которых микротрубочки входят в структуру аппарата митотического веретена. В противоположность микротрубочкам митотического веретена тубулы ресничек и жгутиков не разрушаются ни на холоду, ни под давлением. Этим замечательным структурам только недавно стали уделять должное внимание; характер их функционирования, несомненно, станет более ясным по мере того, как все компоненты будут идентифицированы и изучена их взаимосвязь.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Adelman W. J., ed., *Biophysics and Physiology of Excitable Membranes*, Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1974.
- Bendall J. R., *Muscles, Molecules and Movement*, Heinemann Educational Books, Ltd., London, 1969.
- Carlson F. D., Wilkie D. R., *Muscle Physiology*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J., 1974.
- Carafoli E., Clementi F., Drabikowski W., Margreth A., eds., *Calcium Transport in Contraction and Secretion*, North-Holland Publishing Company, New York, 1975.
- Goldman R. D., Pollard T. D., Rosenbaum J. L., eds., *Cell Motility books A and B*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N. Y., 1976.
- Laki K., ed., *Contractile Proteins and Muscle*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1971.
- The Mechanism of Muscle Contraction, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., vol. 37, 1973.

- Needham D. M.*, *Machina Carnis: The Biochemistry of Muscle Contraction in Its Historical Development*, Cambridge University Press, Cambridge, 1972.
- Stephens N. L.*, ed., *The Biochemistry of Smooth Muscle*, University Park Press, Baltimore, 1977.

Обзорные статьи

- Clarke M.*, *Spudich J. A.*, Nonmuscle Contractile Proteins: The Role of Actin and Myosin in Cell Motility and Shape Determination, *Annu. Rev. Biochem.*, **46**, 797—822, 1977.
- Durham A. C. H.*, A Unified Theory of the Control of Actin and Myosin in Non-muscle Movements, *Cell*, **2**, 123—145, 1974.
- Ebashi S.*, Regulatory Mechanism of Muscle Contraction with Special Reference to the Ca-Troponin-Tropomyosin System, *Essays Biochem.*, **10**, 1—36, 1974.
- Ebashi S.*, Excitation-Contraction Coupling, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 293—313, 1976.
- Fuchs F.*, Striated Muscle, *Annu. Rev. Physiol.*, **36**, 461—502, 1974.
- Holloszy J. O.*, *Booth F. W.*, Biochemical Adaptations to Endurance Exercise in Muscle, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 273—291, 1976.
- Huxley A. F.*, The Origin of Force in Skeletal Muscle, in *Energy Transformation in Biological Systems*, Ciba Found. Symp., **34**, 271—299, Associated Scientific Publishers, Amsterdam, 1975.
- Huxley H. E.*, Regulation of Muscle Function by Tropomyosin-Troponin, pp. 313—330, in *Y. Hatefi and L. Djavadi-Ohanian, eds., The Structural Basis of Membrane Function*, Academic Press, Inc., New York, 1976.
- Kretsinger R. H.*, Calcium-binding Proteins, *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 239—266, 1976.
- Mannherz H. G.*, *Goody R. S.*, Proteins of Contractile Systems. *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 427—466, 1976.
- Mohri H.*, The Function of Tubulin in Motile Systems, *Biochim. Biophys. Acta*, **456**, 85—127, 1976.
- Mohri H.*, The Function of Tubulin in Motile Systems, *Biochim. Biophys. Acta*, **456**, 85—127, 1976.
- Mommaerts W. F. H. M.*, Energetics of Muscular Contraction, *Physiol. Rev.*, **49**, 428—508, 1969.
- Pollard T. D.*, *Weihing R. R.*, Contractile Proteins, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, **2**, 1—65, 1974.
- Summers K.*, The Role of Flagellar Systems in Motility, *Biochim. Biophys. Acta*, **416**, 153—168, 1975.
- Szent-Györgyi A. G.*, Calcium Regulation of Muscle Contraction, *Biophysical J.*, **15**, 709—723, 1975.
- Taylor E. W.*, Chemistry of Muscle Contraction, *Annu. Rev. Biochem.*, **41**, 577—616, 1972.
- Weber A.*, *Murray J. M.*, Molecular Control Mechanisms in Muscle Contraction, *Physiol. Rev.*, **53**, 612—673, 1973.
- Zierler K. L.*, Diseases of Muscle, pp. 489—521, in *R. H. S. Thompson and I. D. P. Wootton, eds., Biochemical Disorders in Human Disease*, 3d ed., J. & A. Churchill, London, 1970.

Глава 37

НЕРВНАЯ ТКАНЬ

Мозг состоит из клеток лишь нескольких типов, преимущественно из нейронов (число их примерно 10^{10}) и глиальных клеток; при этом каждый нейрон может иметь синаптические связи с несколькими сотнями, даже тысячами других нейронов. В каждый данный момент нейрон в зависимости от интеграции тормозных и возбуждающих стимулов может либо генерировать сигнал, либо молчать. Основными вопросами биохимии нервной ткани являются следующие. Какова природа процесса возбуждения? Каков механизм проведения возбуждения по аксону? Каковы молекулярные основы синаптической передачи? Каким образом химический состав и организация нервной ткани обеспечивают все эти явления? Понимание синаптических механизмов дает ключ к раскрытию функций мозга, поскольку именно путем нейрональных взаимодействий мозг обрабатывает получаемую им сложную входную информацию.

37.1. Функция нервной ткани

Нервная система представляет собой сеть из живых волокон, взаимосвязанных друг с другом и с клетками других типов, например сенсорными рецепторами, мышечными, секреторными клетками и т. д. Между всеми этими клетками нет непосредственной связи, поскольку они всегда разделены маленькими промежутками, синаптическими щелями, которые выявляются с помощью электронного микроскопа. Клетки сообщаются друг с другом путем «сигнализации», т. е. передачи сигналов от одной клетки к другой. Если данная нервная клетка соединяет две нервные клетки или нервную и, скажем, мышечную клетку, то сигнал должен пройти по всей длине аксона, «соединяющего» клетки. Эти сигналы регистрируются в виде электрических процессов. Передача сигнала между клетками происходит путем освобождения и перехода через синаптическую щель органического вещества (медиатора), которое вступает в связь с рецептором, находящимся по другую сторону

Таблица 37.1

Некоторые токсины и лекарственные препараты, которые влияют на активность нервной системы

Вещество	Механизм действия
Убаин	Угнетает Na^+ , K^+ -АТФазу
Тетродотоксин	Связывается с главным участком Na^+ -канала аксона
Сакситоксин	Связывается с главным участком Na^+ -канала аксона
Токсин скорпиона	Связывается с регуляторным участком Na^+ -канала аксона
Тетраэтиламмоний	Блокирует K^+ -канал с внутренней стороны
Токсин ботулизма	Блокирует освобождение медиатора из холинергических везикул
Никотин	Имитирует действие ацетилхолина на «никотиновый» рецептор
Гемихолинний	Конкурирует с ацетилхолином за связывающий участок β -субъединицы рецептора
α -Бунгаротоксин	Связывается с α -субъединицей никотинового холинорецептора
d-Тубокурарин	Связывается с холинорецептором двигательной концевой пластинки
Мускарин	Имитирует действия ацетилхолина на «мускариновый» рецептор
Атропин	Связывается с мускариновым холинорецептором
Простигмин	Конкурентно ингибирует ацетилхолинэстеразу
Дизопропилфторфосфат	Необратимо ингибирует ацетилхолинэстеразу (неконкурентно)
Кокаин	Тормозит пресинаптическую реабсорбцию норадреналина
Алкалоиды <i>Rauwolfia</i>	Тормозят пресинаптическую реабсорбцию норадреналина
Паргилин	Ингибирует моноаминоксидазу в пресинаптических окончаниях адренергических нервов
Теofilлин	Ингибирует фосфодиэстеразу cAMP в постсинаптической адренергической ткани
Диэтиламид кислоты	Связывается с регуляторным участком серотонинового рецептора
Пикртоксин	Блокирует освобождение ГАМК
Стрихнин	Связывается с регуляторным участком глицинового рецептора
Апамин	Связывается с регуляторным участком глицинового рецептора
Опиаты	Связываются с рецепторами эндорфинов

синаптической щели. Связывание медиатора обеспечивает восприятие сигнала и инициирует очередной этап возбуждения. Прежде чем произойдет передача в следующем синаптическом соединении, сигнал должен пройти весь аксон, иногда длиной до нескольких метров. Ответом нервной клетки на определенное число молекул поступающего к ней возбуждающего синаптического медиатора является инициация процесса, посредством которого нервная клетка за счет собственных механизмов «проводит» сигнал к своему противоположному концу, где вновь происходит освобождение медиатора.

Для клеток центральной нервной системы характерно наличие синаптических контактов с очень большим числом других нервных клеток. При поступлении от одной или нескольких клеток возбуждающего сигнала достаточной силы в воспринимающей клетке возникает «разряд». Однако другие нейроны, которые образуют синапсы на той же клетке, могут выделять тормозные вещества, также проходящие через синаптическую щель. Механизм торможения не вполне ясен, но очевидно, что дилемма о том, возникнет разряд или нет, решается в результате интеграции сигналов. Нервная клетка не может генерировать ослабленный сигнал или только часть сигнала. Для данной нервной клетки величина каждого импульса постоянна; при этом их частота может составлять 500 имп./с. Такие импульсы могут распространяться по миелинизированному нерву со скоростью 100 м/с, что составляет около $\frac{1}{3}$ скорости распространения звука в воздухе.

Эти явления, а также их связь со структурой и метаболизмом клетки и рассматриваются в данной главе. Современные сведения о нервной системе получены главным образом при изучении взаимодействия различных природных токсинов и синтетических веществ со специфическими компонентами нервной системы (табл. 37.1). Эта информация приводится здесь не потому, что она представляет самостоятельный интерес для фармакологов, а ввиду ее важности для понимания экспериментальных основ анализа деятельности нервной системы.

37.1.1. Проведение нервного импульса

Аксоны — это цилиндрические волокна, способные при раздражении проводить электрические импульсы по всей своей длине, что делает возможным быстрое распространение сигналов между отдаленными друг от друга участками. Этот процесс, *проведение*, связан со структурой непроводящей плазматической мембраны толщиной порядка 6 нм. В состоянии покоя по разные стороны мембраны существует разность потенциалов Ψ около 75 мВ (отрицательный заряд внутри). Разность потенциалов возникает в основном за счет следующих явлений:

Таблица 37.2

Внутри- и внеклеточные концентрации ионов, влияющих на мембранный потенциал

	Внутриклеточная концентрация, мэкв./л	Внеклеточная кон- центрация, мэкв./л
Na ⁺	12	145
K ⁺	155	4
Y ⁺		4
Cl ⁻	4	120
HCO ₃ ⁻	8	27
A ⁻	155	6

Примечание. Y⁺ — другие катионы, главным образом Ca²⁺ и Mg²⁺; A⁻ — другие анионы, главным образом белки и фосфаты.

1. Хотя мембрана достаточно проницаема для ионов K⁺, концентрация K⁺ внутри аксона в 20—50 раз выше, чем во внешней среде.

2. Главные внутриклеточные анионы, а именно белки и нуклеиновые кислоты не могут выходить наружу, а ионы Cl⁻, которых много во внешней среде, проходят через мембрану очень медленно.

3. Проницаемость для ионов Na⁺ составляет лишь 1/20 по сравнению с проницаемостью для K⁺. Эти соотношения показаны в табл. 37.2. При таких условиях трансмембранный электродвижущий потенциал определяется распределением K⁺ по уравнению Нернста:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{out}} = -60 \log \frac{[K^+]_{in}}{[K^+]_{out}} \text{ мВ при } 37^\circ \text{C}$$

(Индексы означают: in — внутри, out — снаружи.) Этот потенциал существует благодаря тому, что ионы K⁺ стремятся покинуть клетку, чтобы уравнять внешнюю и внутреннюю концентрации. Однако при этом в клетке остается избыток анионов, что создает отрицательный электрический заряд, ограничивающий дальнейшее выравнивание концентраций ионов K⁺. Ионы Cl⁻ ведут себя противоположным образом; они должны оставаться снаружи, чтобы сбалансировать электрический заряд плохо проникающего Na⁺, но в это же время стремятся проникнуть в клетку по градиенту концентрации.

Рассчитанное значение E превышает (т. е. является более отрицательным) регистрируемую в опыте величину Ψ благодаря входу в клетку Na⁺ по направлению градиента концентрации (последняя снаружи примерно в 12 раз выше, чем внутри клетки),

Внутри				Снаружи			
Ионы				Ионы			
K ⁺	100 · 10 ⁵			2,5 · 10 ⁵		K ⁺	
Na ⁺	7,5 · 10 ⁵	60 A ⁻		K ⁺ 60	93 · 10 ⁵	Na ⁺	
A ⁻	107,5 · 10 ⁵	60 (-)		(+) 60	95,5 · 10 ⁵	Cl ⁻	

а

K ⁺	100 · 10 ⁵	60 A ⁻		K ⁺ 60	2,5 · 10 ⁵	K ⁺	
Na ⁺	7,5 · 10 ⁵	80 Na ⁺		Cl ⁻ 20	93 · 10 ⁵	Na ⁺	
A ⁻	107,5 · 10 ⁵	20 (+)		(-) 20	95,5 · 10 ⁵	Cl ⁻	

б

Рис. 37.1. Распределение ионов около участка мембраны 0,1×0,1 мкм (глубина 1,0 мкм). Показаны общие количества каждого из ионов: *а* — потенциал мембраны соответствует потенциалу покоя (мембрана поляризована); *б* — момент максимальной амплитуды потенциала действия, когда потенциал мембраны достигает 25 мВ («плюс» внутри). Показаны также количества ионов, которые фактически определяют величину Ψ в обоих состояниях.

а также благодаря его притягиванию избыточным электрическим зарядом внутри клетки. В нормальных условиях разность $E - \Psi$ составляет около 10 мВ. Как показано на рис. 37.1, эти электрические явления происходят в результате перераспределения лишь малой доли общего количества рассматриваемых ионов.

37.1.1.1. Натриевый насос

Для поддержания разности концентраций ионов Na⁺ и K⁺ и таким образом сохранения мембранного потенциала необходимо, чтобы ионы Na⁺, которые входят в клетку, выводились бы обратно из нее и обменивались на ионы K⁺ в результате действия Na⁺, K⁺-АТразы, находящейся в мембране аксона. Этот фермент находится и во всех других клеточных мембранах (гл. 11); для гидролиза АТР необходимо одновременное присутствие ионов Na⁺, K⁺ и Mg²⁺. Эта АТРаза, чувствительная к алкалоидам дигиталиса, например *уабайну*, вызывает векторный обмен ионов через мембрану, причем гидролиз каждой молекулы АТР приводит к обмену трех ионов Na⁺, переносимых из клетки во внешнюю среду, на два иона K⁺, которые перемещаются в противоположном направлении. При инкубации в среде с Na⁺, Mg²⁺ и АТР в отсутствие K⁺ происходит фосфорилирование карбоксильной группы остатка

аспарагиновой кислоты большей субъединицы фермента (разд. 11.3.2.1); добавление K^+ приводит к гидролизу аспартил-фосфата. Скорость этих процессов достаточна для обеспечения векторного характера действия фермента за счет энергии АТР. Установлено, что при ненормально высокой концентрации ионов Na^+ во внешней среде отношение обмена Na^+/K^+ для насоса будет увеличиваться. Таким образом, когда клетка находится в состоянии покоя, ионы K^+ перемещаются по направлению градиента концентрации; поскольку $\Psi < E_h$, происходит выход определенного количества K^+ , в то же время некоторое количество ионов K^+ возвращается в клетку путем диффузии. Разница между скоростями этих двух процессов компенсируется за счет действия $Na^+—K^+$ -насоса. Ионы Na^+ входят внутрь, по направлению градиента их концентрации, со скоростью, ограничиваемой низкой проницаемостью мембраны; одновременно ионы Na^+ выкачиваются из клетки при помощи насоса, который для совершения работы против градиентов концентраций Na^+ и K^+ использует энергию АТР.

37.1.1.2. Потенциал действия

Раздражение нерва электрическими стимулами вызывает местную деполяризацию мембраны, т. е. снижение трансмембранного потенциала, которое обычно происходит за счет входа некоторого количества ионов Na^+ . Когда Ψ небольшого участка мембраны падает до *порогового* уровня, около -50 мВ, проводимость (проницаемость) мембраны для Na^+ быстро возрастает примерно в 100 раз; Na^+ устремляется через мембрану в направлении градиента концентрации и отрицательного заряда. В результате возникает «овершут», т. е. величина Ψ может измениться от -75 до $+30$ мВ. Этот положительный заряд препятствует дальнейшему входу Na^+ , проводимость для Na^+ падает, а Na^+ -насос восстанавливает исходное состояние. Эта последовательность процессов, которая завершается примерно в течение 1 мс. называется *потенциалом действия* (рис. 37.2). Если стимул достигает порогового уровня, то происходит запуск всей совокупности процессов по принципу «все или ничего». В момент максимума потенциала действия, когда Ψ достигает $+30$ мВ (рис. 37.1), недостаток шести ионов K^+ , который приходится на участок мембраны площадью 10 нм^2 , компенсируется поступлением в клетку восьми ионов Na^+ ; этот избыток двух ионов Na^+ приводит к возникновению суммарного положительного трансмембранного потенциала. Эти величины следует сопоставить с истинным содержанием ионов Na^+ и K^+ в соответствующих растворах. Вследствие значительных вариаций диаметра нервных волокон и большой амплитуды величин отношения площадь/объем доля внутриклеточных ионов K^+ , которая в

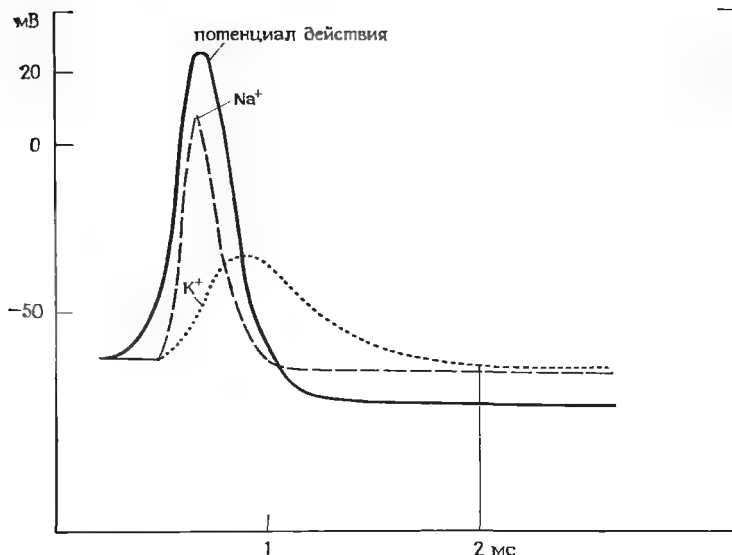


Рис. 37.2. Изменение во времени потенциала действия и проводимости для Na^+ и K^+ в аксоне кальмара. [Hodgkin A. L., Huxley A. E., J. Physiol., 117, 500 (1952).]

действительности может проходить через мембрану при поступлении импульса, колеблется в пределах от 1 на $5 \cdot 10^4$ до 1 на $5 \cdot 10^6$. В аксоне кальмара вход Na^+ составляет 3 пмоль/ см^2 на 1 импульс.

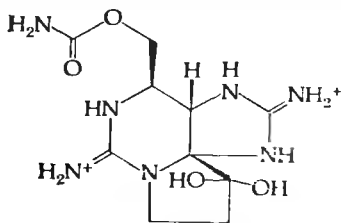
Однажды начавшись, процессы, которые обеспечивают восходящую фазу потенциала действия, протекают спонтанно; метаболическая энергия затрачивается только во время нисходящей фазы, когда для восстановления распределения ионов, характерного для состояния покоя, используется АТФ.

37.1.1.3. Проведение

Если стимул не достигает порогового уровня, т. е. местное значение Ψ не становится положительнее -50 мВ, то при измерении Ψ в соседних участках мембраны регистрируется постепенное снижение деполяризации, а на расстоянии нескольких миллиметров сдвиг потенциала уже отсутствует. Если, однако, стимул достигает порога, то электроды, помещенные на разных расстояниях от места раздражения, регистрируют одинаковую картину. Потенциал действия распространяется вдоль волокна со скоростью 30—50 м/с в толстых и 1—10 м/с в тонких немиелинизированных волокнах. Местное изменение электродвижущей силы в данном участке аксона служит стимулом по отношению к соседнему участку, где стимул в свою очередь достигает порога и т. д. Возможно, с этими

процессами связаны сдвиги внутриаксональной концентрации ионов Ca^{2+} . Весь внутриклеточный Ca^{2+} , кроме небольшой фракции, находится в связанном с белком состоянии; концентрация свободного Ca^{2+} составляет около 0,3 мкМ. Поскольку концентрация ионов Ca^{2+} во внешней среде равна примерно 2 мМ, имеется значительный градиент, который стремится направить ионы Ca^{2+} в клетку. Природа насоса, который удаляет ионы Ca^{2+} из клетки, не выяснена; известно лишь, что каждый ион Ca^{2+} обменивается на 3 (или более) иона Na^+ , когда они входят в клетку в период восходящей фазы потенциала действия.

Вход ионов Na^+ в аксон происходит не в случайных участках мембраны, а через структуры, которые имеют особую организацию и называются *каналами*. В структуру канала входит интегральный мембранный белок, обладающий свойством прочно связываться с *тетродотоксином*, токсическим веществом из рыбы-иглобрюха, а также с *сакситоксином*, который выделен из водорослей *Gonyaulax*.



САКСИТОКСИН

Эти токсины блокируют канал, причем при концентрации тетродотоксина 3 нМ блокируется 50% каналов. Связывание происходит только в том случае, если токсин находится с внешней стороны аксона; если же токсин введен внутрь аксона, то он не эффективен. Токсин скорпиона, являющийся полипептидом, состоящим из 65 аминокислотных остатков, также блокирует проведение по нерву путем связывания с белком Na^+ -каналов, однако он связывается с регуляторным, а не с главным участком, к которому присоединяется тетродотоксин. Опыты по связыванию меченого радиоактивного тетродотоксина позволяют рассчитать плотность распределения Na^+ -каналов; так, на каждый квадратный микрометр поверхности немиелинизированного перехвата Ранвье приходится около 500 каналов. В период восходящей фазы потенциала действия через каждый канал проходит примерно 50 000 ионов Na^+ , проводимость в пересчете на один канал составляет около 5 пОм⁻¹. Последующее быстрое удаление этих ионов из клетки оказывается возможным благодаря тому, что на каждый канал в мембране имеется 5—10 молекул Na^+, K^+ -АТФазы. Каждая молекула фермента должна «выкачать» 5000—10 000 ионов Na^+ , прежде чем сможет начаться следующий цикл возбуждения.

Размеры открытого канала были определены на основе данных о том, что скорость проникновения иона гуанидиния через канал составляет примерно 15% скорости проникновения Na^+ , а ион метилгуанидиния вообще не может пройти через мембрану. Следовательно, диаметр каналов равен примерно 0,5 нм, а при открытии канала он может увеличиваться на 0,05—0,10 нм. Процесс открывания и закрывания канала называют «воротным механизмом». Через Na^+ -каналы может также проходить K^+ . При одинаковых концентрациях этих ионов Na^+ проходит через канал в 12 раз быстрее, чем K^+ , а в условиях реальных концентраций — в 500 раз. Спонтанный выход K^+ из клетки и менее выраженное их спонтанное возвращение происходят через самостоятельные калиевые каналы, диаметр которых равен примерно 0,3 нм, а протяженность несколько меньше, чем у Na^+ -каналов. Перемещение K^+ можно блокировать путем введения в аксон ионов тетраэтиламмония, которые не влияют на Na^+ -каналы; тетродотоксин, добавленный во внешнюю среду, не действует на K^+ -каналы. Внеклеточная концентрация Ca^{2+} оказывает влияние на пороговый уровень мембранного потенциала, при котором происходит увеличение проницаемости для Na^+ . Этим объясняется возникновение судорог при гипокальцемии (гл. 43). Для нормального процесса проведения по нерву необходимо, чтобы концентрация внутриклеточного Ca^{2+} составляла около 0,3 мкМ. Вероятно, ионы Ca^{2+} входят в клетку через Na^+ -каналы и выводятся из клетки, как отмечалось выше, в обмен на Na^+ .

Таким образом, распространение импульса в немиелинизированном нерве происходит благодаря открыванию Na^+ -каналов, образованных молекулами интегрального мембранного белка, конформация которого меняется в ответ на увеличение положительного заряда окружающей среды, обусловленное входом Na^+ через соседний канал. Эти молекулы, площадь поперечного сечения которых составляет приблизительно 50 нм², занимают, по-видимому, около 1% поверхности немиелинизированного нерва; деполяризация, вызванная открытием канала, эффективно воздействует на соседний канал. Совсем другая ситуация наблюдается в миелинизированном нерве. Там многочисленные Na^+ -каналы сосредоточены в немиелинизированных перехватах Ранвье; так, например, в перехватах седалищного нерва кролика густота каналов достигает примерно 12 000 на 1 мкм, так что каналы занимают буквально всю поверхность. Это согласуется с данными о том, что максимальный натриевый ток на единицу поверхности (в амперах на 1 мкм²) в зоне перехвата оказывается в 10—100 раз большим, чем на проводящей поверхности немиелинизированного нерва. Молекулы Na^+ , K^+ -АТФазы отсутствуют на поверхности этих маленьких участков; они, вероятно, в большом количестве находятся в соседних участках нерва. Под миелиновой оболочкой относительно

длинных межперехватных участков имеется очень мало натриевых каналов. Деполяризация одного из перехватов вызывает градиент потенциала между перехватами, благодаря которому через аксоплазму быстро протекает ток к соседнему перехвату, вызывая снижение Ψ до порогового уровня. Тем самым обеспечивается проведение по нерву импульса со скоростью около 100 м/с, т. е. по крайней мере в два раза быстрее, чем в наиболее быстро проводящих немиелинизированных волокнах.

37.1.2. Передача нервных импульсов

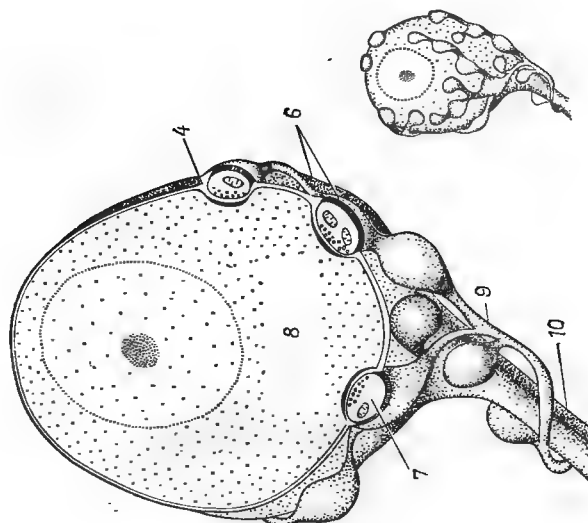
37.1.2.1. Синапс

Поступая к окончаниям нерва, электрический сигнал определенным образом влияет на другую клетку, например на нервную клетку или на клетку скелетной мышцы, гладкой мышцы, секреторной железы. Структура, соединяющая нервное окончание и соседнюю клетку, называется *синапсом*. Существует много видов синапсов. Наиболее хорошо изучен синапс, образуемый аксоном мотонейрона на скелетной мышце; он показан на рис. 37.3 и при большом увеличении на рис. 37.4. Клетки разделены щелью 20 нм. Только в тех синапсах, величина щели которых составляет всего лишь 2 нм, происходит электрическая передача сигнала. В большинстве синапсов приход по нервному окончанию потенциала действия приводит к освобождению из пресинаптической мембраны медиаторного вещества, которое диффундирует через синаптическую щель и, связываясь со специфическим рецептором постсинаптической мембраны, передает сигнал.

Значительные усилия были направлены на идентификацию химических агентов, являющихся медиаторами. Для такой идентификации необходимо показать, что данное вещество находится в пресинаптической структуре в достаточных концентрациях, что оно освобождается во время передачи, что в постсинаптической мембране при связывании этого вещества возникает электрический импульс и что для удаления вещества из синапса имеется система транспорта, характеризующаяся высоким средством.

Соответствующие данные были получены при исследовании синапсов, образованных аксонами мотонейронов, а также препаратов *синаптосом*, которые получают путем гомогенизации головного или спинного мозга. При измельчении ткани нервные окончания отрываются, их мембраны вновь смыкаются, образуя искусственные осмотически активные пресинаптические органеллы, которые отделяют путем дифференциального центрифугирования. Часто на внешней стороне синаптосомы остается фрагмент постсинаптической мембраны. Синаптосомы имеют обычную внутрикле-

б синапс аксон-нервная клетка



а нервно-мышечный синапс

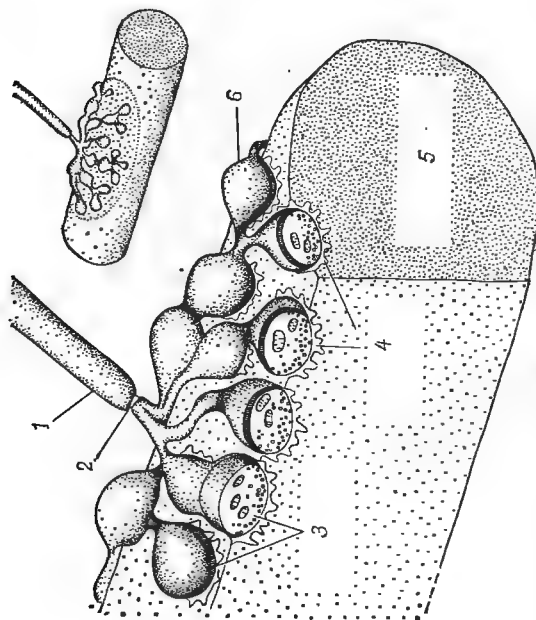


Рис. 37.3. Структуры синапсов. а — двигательная концевая пластинка на скелетной мышце. При отрывании бляшек образуются синаптосомы; б — синаптические бляшки на нервной клетке в ганглии сердца. 1 — миелин; 2 — аксон; 3 — синаптическая щель; 4 — синаптические бляшки; 5 — мышечное волокно; 6 — оболочка, образованная шванновскими клетками; 7 — синаптическая бляшка; 8 — тело постсинаптической клетки; 9 — пресинаптический аксон; 10 — постсинаптический аксон. [Куфлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу. — М.: Мир, 1979.]

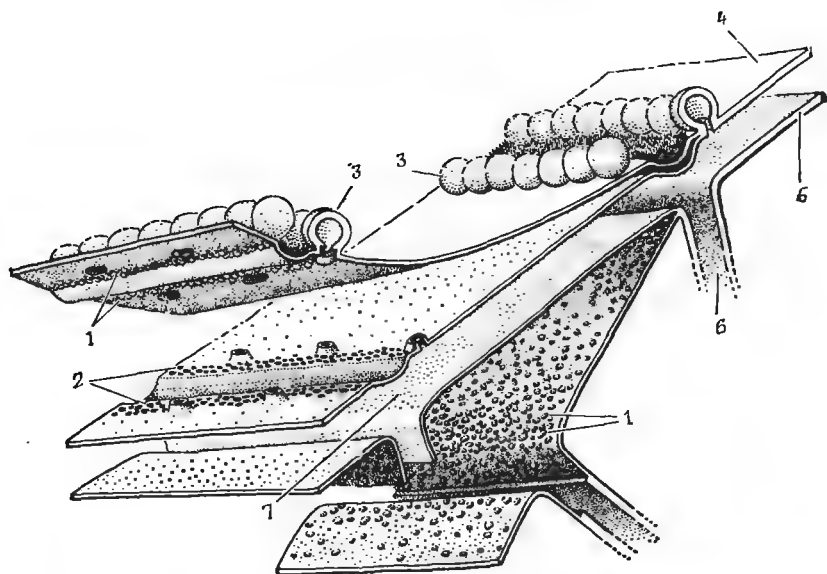
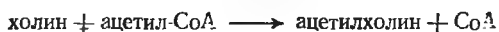


Рис. 37.4. Схема структуры нервно-мышечного синапса. Синаптические везикулы содержат ацетилхолин, который должен выйти из везикул и связаться с рецепторами в постсинаптической мембране. 1 — частички; 2 — ямки; 3 — синаптические везикулы; 4 — пресинаптическая мембрана; 5 — постсинаптическая мембрана; 6 — складки постсинаптической мембраны; 7 — синаптическая щель. [Куффлер С., Николс Дж. От нейрона к мозгу. — М.: Мир, 1979.]

точную концентрацию ионов K^+ и Na^+ , мембранный потенциал порядка 60 мВ («минус» внутри) и содержат митохондрии, сохраняющие дыхательную функцию. Синтез белка в синаптосомах происходит только в митохондриях (гл. 12).

37.1.2.2. Ацетилхолин как синаптический медиатор

Ацетилхолин является синаптическим медиатором для преганглионарных и некоторых постганглионарных нейронов вегетативной нервной системы, для мотонейронов, иннервирующих скелетные мышцы, а также для некоторых отделов центральной нервной системы, например ретикулярной формации, функция которой связана с вниманием и самосознанием. Приготовленные из этих тканей синаптосомы богаты *ацетилхолином, ацетилхолинэстеразой и холин-ацетилтрансферазой*; последний фермент катализирует реакцию



Внутри синапсом находится множество покрытых «оболочкой» везикул, содержащих ацетилхолин; в составе везикул имеются также по крайней мере три различных гидрофобных белка, характерных для плазматических мембран; эти белки находятся в «оболочке». Внутри везикул имеется сильноокислый белок ($M\ 10\ 000$), называемый везикулином. В каждой везикуле содержится 2000—4000 молекул ацетилхолина, а также молекулы АТР, число которых приблизительно в 5 раз меньше, чем ацетилхолина, роль АТР не ясна.

К пресинаптической мембране (с внутренней стороны) всегда примыкает большое число везикул, оболочки которых «слипаются» с собственно мембраной. При последующем выпячивании мембраны происходит освобождение (экзоцитоз) содержимого везикул в синаптическую щель. При поступлении потенциала действия на синаптическую бляшку происходит очень быстрое увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , мембрана «раскрывается», и содержимое везикул освобождается, как это показано на рис. 37.5. Поскольку в нервных окончаниях имеется АТР и полный набор белков, участвующих в мышечном сокращении, — актин, миозин, тропонин и тропомиозин, а повышение концентрации Ca^{2+} служит специфическим триггером для освобождения медиатора, эти белки и АТР могут участвовать в механическом процессе, приводящем к выбросу содержимого везикул. Токсин ботулизма каким-то образом предотвращает процесс освобождения медиатора.

Постсинаптическая мембрана также поляризована. Поступление ацетилхолина в среду, окружающую постсинаптическую мембрану, вызывает ее локальную деполяризацию, которая может быть зарегистрирована. Освобождение ацетилхолина из одной везикулы

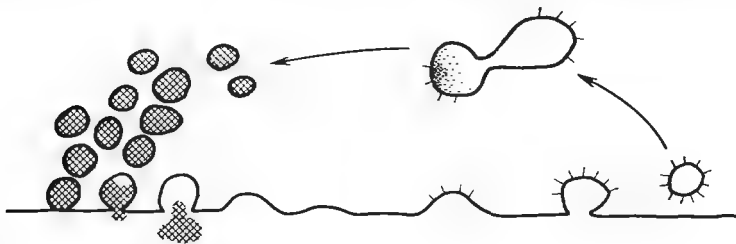


Рис. 37.5. Освобождение медиатора в синапсе путем экзоцитоза. Окруженные мембранной оболочкой везикулы образуются в теле клетки и заполняются медиатором, связанным с белком-носителем. Везикулы не контактируют с мембраной до тех пор, пока не произойдет повышения концентрации Ca^{2+} ; тогда оболочка везикул сливается с пресинаптической мембраной. Далее везикулы открываются и выпускают свое содержимое; мембрана при этом остается интактной. Затем идет «обратный» процесс — участки мембраны «отпочковывают» пустые везикулы. Эти везикулы мигрируют внутрь клетки, сливаясь в более крупные структуры, от которых отделяются вновь заполненные везикулы; таким образом происходит «рециклизация» одного и того же мембранного материала.

приводит к падению потенциала постсинаптической мембраны примерно на 0,5 мВ. Такой процесс распада везикул происходит в синапсе с частотой порядка 1 распад на синапс в секунду. Нетрудно подсчитать, что одна молекула ацетилхолина вызывает сдвиг потенциала приблизительно на 0,3 мкВ. Обычно при поступлении потенциала действия к синапсу происходит процесс экзоцитоза — освобождение содержимого 200—300 везикул; освобождающийся из них ацетилхолин полностью деполяризует постсинаптическую мембрану, сдвигая потенциал на 50—75 мВ (в положительном направлении).

Эта деполяризация также является результатом входа ионов Na^+ ; он происходит через каналы, которые находятся в закрытом состоянии до тех пор, пока не произойдет связывание молекул ацетилхолина с их специфическими рецепторами. Эти рецепторы бывают двух типов, о чем свидетельствует тот факт, что для рецепторов одного типа (в двигательной концевой пластинке скелетной мышцы и вегетативных ганглиях) эффект ацетилхолина имитируется никотином, а в рецепторах другого типа (в гладкой мышце и в мозге) — мускарином. Соответствующие синапсы называют *никотиновыми* и *мускариновыми*. Никотиновый рецептор был выделен из электрического органа ската (*Torpedo marmorata*) и электрического угря (*Electrophorus electricus*); выделение основано на свойстве рецептора прочно связывать токсины змей-аспидов, в частности кобры *Naja naja* и крайта *Bungarus*. Эти нейротоксины являются полипептидами, содержащими 60—63 и 71—74 аминокислотных остатков, обладающими жесткой структурой, стабилизированной четырьмя дисульфидными мостиками; для молекул пептидов характерно наличие Arg-37 и Asp-31, которые являются специфическими лигандами для рецепторного белка. Рецептор, связавший радиоактивный α -бунгаротоксин, можно выделить из мембраны, используя для экстракции детергенты. Оказалось, что никотиновый рецептор (M 280 000) состоит из нескольких гликопротеидных субъединиц с молекулярной массой 53 000, 47 000 и 40 000 соответственно. α -Бунгаротоксин взаимодействует только с субъединицей, имеющей молекулярную массу 53 000, а субъединица с молекулярной массой 40 000 связывает ацетилхолин. При включении рецепторного белка в синтетические липосомы или липидные мембраны добавление ацетилхолина в среду вызывает такой же сдвиг проницаемости мембраны для Na^+ , который должен был наблюдаться, если бы рецепторный белок сам являлся натриевым каналом. Каждая рецепторная молекула может связывать до 60 ионов Ca^{2+} , многие из которых диссоциируют из комплекса с рецептором при связывании ацетилхолина. Предполагается, что этот процесс имеет отношение к открыванию натриевых каналов. Рецептор выдается в синаптическую щель примерно на 10 нм.

В условиях *in situ* при связывании одной молекулы ацетилхолина оказывается возможным вход около 50 000 ионов Na^+ через открывшийся канал в течение примерно 1 мс. В постсинаптической мембране имеется приблизительно 10 000 рецепторов на 1 мкм^2 ; освобождение в синаптическую щель содержимого 200—300 везикул обеспечивает количество ацетилхолина, достаточное для взаимодействия примерно с 1 млн. рецепторов. Если ацетилхолин открывает достаточное число каналов, то суммарный поток Na^+ внутрь клетки приводит к деполяризации постсинаптической мембраны, вызывая тем самым физиологическую ответную реакцию постсинаптической клетки. Когда ацетилхолин диссоциирует из комплекса с рецептором, Na^+ -каналы закрываются и Na^+ , K^+ -АТФазный насос восстанавливает исходное распределение ионов. Весь этот цикл может повторяться каждые 2 мс. Фармакологическое средство гемихолиний конкурирует с ацетилхолином за связывающий участок рецептора.

Белок мускаринового (ацетилхолинового) рецептора был выделен из мозга крысы. Он имеет примерно такие же размеры, как и мономер никотинового рецептора, однако менее склонен к полимеризации. Выделению способствовало то обстоятельство, что мускариновый рецептор связывает ^{14}C -атропин ($K_i = 0,6 \text{ нМ}$) даже более эффективно, чем ацетилхолин ($K_m = 0,2 \text{ мкМ}$). Это позволило также установить, что содержание мускариновых рецепторов составляет $4 \cdot 10^{13}$ на $1,6 \text{ г}$ массы крысы.

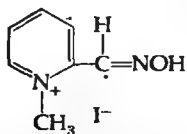
После введения животным никотинового ацетилхолинорецептора образуются антитела к этому белку, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами в нервной системе самого животного. В результате возникает состояние, очень похожее на заболевание *myasthenia gravis*; возможно, следовательно, что причиной этого заболевания является образование антител к своим собственным никотиновым рецепторам. Удивительным оказалось то обстоятельство, что введение морской свинке рецепторного белка от такого эволюционно далекого вида, как скат *Torpedo*, вызывает образование антител не только к введенному белку; через некоторое время появляются также антитела, специфические по отношению к собственным рецепторам организма; в результате нарушается функция нервно-мышечных синапсов.

После диссоциации ацетилхолина из комплекса с рецептором он оказывается доступным для действия находящейся поблизости ацетилхолинэстеразы, которая связана с наружной стороной постсинаптической мембраны; в среднем на каждый ацетилхолиновый рецептор приходится 1 молекула фермента. Фермент, выделенный из различных источников, представляет собой смесь олигомеров (доминирующей формой является тетрамер), образованных из однородных гликопротеидных субъединиц ($M \sim 75 \text{ 000}$). Каждая субъединица имеет один каталитический центр, способный расще-

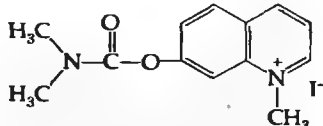
пять 16 молекул субстрата в течение 1 мс ($V_{\max}$). В отличие от антител к никотиновым рецепторам антитела к холинэстеразе из электрического угря не способны взаимодействовать с эстеразой из мозга крысы.

Связывающий участок активного центра ацетилхолинэстеразы, взаимодействующий с четвертичным азотом ацетилхолина, имеет анионный характер; в каталитическом центре функционирует система *переноса заряда* (в которой участвуют остатки гистидина и серина), аналогичная соответствующей системе у некоторых протеиназ (разд. 9.3.1). Как показано на рис. 37.6, в процессе гидролиза, катализируемого ацетилхолинэстеразой, происходит образование ковалентной связи между гидроксильной группой остатка серина и электрофильным атомом углерода карбонильной группы субстрата; при этом освобождается холин. Далее происходит гидролиз ацилированного фермента и освобождается ацетат. Многие вещества, которые связываются с анионным участком, например соединения с четвертичным азотом, являются конкурентными ингибиторами этого фермента; к числу таких соединений относятся простигмин и физостигмин. Последние имеют карбамоилэфирную связь (или уретановую структуру) и взаимодействуют одновременно с анионным и эстеразным участками; при этом образуется карбамоилированный фермент, который очень медленно гидролизруется. Для тестирования особенно полезен N-диметилкарбамоил-N-метилоксихинолиниид, поскольку при связывании его с ферментом он сильно флуоресцирует. Диизопропилфторфосфат, взаимодействуя с ферментом, образует стабильный диизопропилфосфорильный эфир по гидроксильной группе остатка серина в эстеразном участке; это приводит к необратимому ингибированию фермента. Аналогичным образом с ацетилхолинэстеразой реагируют различные алкилфосфаты и фосфонаты; они применяются в качестве инсектицидов и «нервных газов».

Анализ механизма действия ацетилхолинэстеразы позволил сформулировать критерии, которым должно отвечать соединение, способное восстанавливать активность ингибированного фермента: оно должно иметь сильную катионную группу на соответствующем расстоянии от нуклеофильной группы. Было синтезировано несколько соединений с требуемыми характеристиками; наиболее



N-метил-2-пиридин-
альдоксимионид



N-диметилкарбамоил-N-метил
оксихинолиниид

эффективным из них является 2-пиридинальдоксим. При низких концентрациях он вытесняет диизопропилфосфорильную группу из эстеразного участка и быстро восстанавливает активность фермента. Это вещество является эффективным противоядием при отравлении фторфосфатом.

37.1.2.3. Повторное использование компонентов везикул

О судьбе везикулярной АТР ничего не известно; в то же время установлено, что «пустой» белковый каркас везикулы, не содержащий по крайней мере ацетилхолина, возвращается в пресинаптическую бляшку в результате пиноцитоза. Ацетат и холин, которые образуются в результате гидролиза ацетилхолина под действием холинэстеразы, также возвращаются в нервное окончание, проходя через пресинаптическую мембрану. Возврат холина происходит при участии системы транспорта, характеризующейся высоким сродством ($K_m \approx 1-2$ мкМ); наличие этой системы может служить «диагностическим» критерием холинэргического синапса. Активность этого транспортного механизма регулируется содержанием ацетилхолина в синаптической бляшке; ее уровень максимален после продолжительного функционирования нерва. Предполагается, что возвратившийся ацетат активируется за счет АТР (путем образования ацетиладенилата); далее образуется ацетил-СоА (разд. 12.2.1), который участвует в синтезе ацетилхолина. Дополнительное количество ацетил-СоА образуется в результате действия цитрат-АТР-лиазы на цитрат, поступающий из митохондрий.

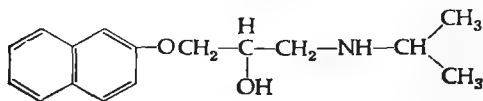
37.1.2.4. Другие нейромедиаторы

Ацетилхолин служит медиатором лишь небольшой доли нервных синапсов, в число которых входит относительно немногочисленная группа соответствующих синапсов центральной нервной системы. Список предполагаемых медиаторов продолжает расширяться; в него входят адреналин, норадреналин, дофамин, серотонин, ГАМК, глицин и глутамат; менее ясен вопрос о роли различных олигопептидов, которые имеются в разных отделах мозга и освобождаются при определенных условиях. До сих пор не выявлено каких-либо закономерных соотношений между структурой молекул медиаторов и их функцией.

Катехоламины синтезируются в нервной системе из тирозина; при этом осуществляются такие же реакции, как и в мозговом веществе надпочечников (гл. 45). Лимитирующей скоростью синтеза стадией является реакция, катализируемая тирозингидроксилазой; этот фермент, по-видимому, ингибируется конечными продуктами биосинтетического пути (особенно дофамином и норадре-

налином) в тех клетках, которые используют эти вещества в качестве медиаторов.

Норадреналин выполняет роль медиатора в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы и в различных отделах центральной нервной системы. Особое внимание привлекло действие этого медиатора в *locus coeruleus* и в окончаниях волокон Пуркинье мозжечка, где он вызывает гиперполяризацию подобно эффекту природного медиатора. Этот эффект предотвращает группа веществ, известных под названием β -адреноблокаторы; важное место среди них принадлежит *пропранололу*:



Рецептор для большинства норадренергических нервных окончаний, по-видимому, сходен с β -адренорецепторами многих других клеток, например эритроцитов. Из тканей, которые содержат β -адренорецепторы, был выделен связывающий норадреналин белок ($M \sim 140\,000$). Норадреналин активирует связанную с мембраной аденилатциклазу, что приводит к увеличению образования сАМР и последующей активации киназы, которая катализирует фосфорилирование белка в постсинаптической ткани. В клетках Пуркинье при этом снижается проводимость для ионов Na^+ , что приводит к уменьшению частоты генерируемых импульсов. В адренергических синапсах имеются также α -адренорецепторы на пресинаптической мембране. При связывании с ними свободного норадреналина дальнейшее освобождение норадреналина в синапсе прекращается.

В пресинаптических нервных окончаниях возможности декарбосилирования дофамина с превращением его в норадреналин значительно превышают максимальную скорость гидроксирования тирозина. Свободный норадреналин не накапливается в пресинаптических нервных окончаниях; он находится в везикулах, которые характеризуются меньшими размерами (около 45—80 нм) и меньшей плотностью по сравнению с везикулами мозгового вещества надпочечников, хотя в общем эти везикулы сходны. В везикулах каждая молекула α -хромогранина ($M \sim 77\,000$) связывает примерно 50 молекул норадреналина и 12 молекул АТР; в них имеются также дофамин— β -гидроксилаза и связанный фосфоглицерид. Возможно, что последний этап синтеза норадреналина является неотъемлемой частью процесса формирования везикул. Полагают, что после освобождения содержимого везикул в синаптическую щель происходит диссоциация комплекса норадрена-

лина с белком. В адренергическом синапсе нет компонента, эквивалентного ацетилхолинэстеразе, который завершал бы передачу сигнала; вместо этого имеется система с высокой емкостью и высоким сродством к норадреналину ($K_m \approx 0,2$ мкМ) для выкачивания из синапса норадреналина через пресинаптическую мембрану. Эта система использует энергию АТФ и тормозится кокаином и алкалоидом из растения *Rauwolfia* резерпином; последний тормозит также процесс «упаковки» норадреналина в везикулы. Реабсорбированный норадреналин либо вновь упаковывается в везикулы, либо инактивируется митохондриальной моноаминоксидазой (разд. 45.1.1.2), которая ингибируется *паргилином*, или инактивируется в результате метилирования.

В других участках, например в преганглионарных волокнах, имеются синаптические адренорецепторы только α -типа; при их стимуляции происходит значительное повышение концентрации сАМР. *Теофиллин*, ингибитор фосфодиэстеразы, гидролизующей сАМР (разд. 10.3), увеличивает длительность ответной реакции на норадреналин.

Серотонин (разд. 22.5.3.3) является медиатором, образуемым нейронами, которые находятся главным образом в гипоталамусе и стволе мозга; аксоны этих нейронов оканчиваются на нейронах многих отделов головного и спинного мозга. Лимитирующей стадией в процессе синтеза серотонина является реакция, катализируемая триптофангидроксилазой. Этот фермент, обнаруживаемый в нервных клетках, оказывается тесно связанным с эндоплазматическим ретикулумом и аппаратом Гольджи. Серотонин функционирует в проводящих путях, имеющих отношение к процессам сна и сенсорного восприятия. Так же как в случае синапсов, в которых функционирует норадреналин, рецепторы α -типа имеются не только на постсинаптической, но и на пресинаптической мембране; взаимодействие серотонина с рецепторами на пресинаптической мембране прекращает процесс освобождения медиатора. Антагонистом серотонина при его взаимодействии с постсинаптической мембраной является диэтиламид лизергиновой кислоты (LSD); последний не конкурирует с серотином за общий участок связывания, а действует, по-видимому, как отрицательный эффектор на другом участке того же рецептора. Известны психотропные вещества, которые гораздо более эффективно, чем LSD, предотвращают связывание серотонина, а также такие, которые действуют по другому механизму. Все психотропные вещества обладают смешанным действием, выступая как агонисты — антагонисты; они влияют на связывание как LSD, так и серотонина. Серотонин находится в соответствующих нейронах, по-видимому, в составе везикул. Если он оказывается в цитоплазме в свободном состоянии, то под действием моноаминоксидазы, находящейся на внешней мембране митохондрий, он может окисляться до соответствующего альдегида;

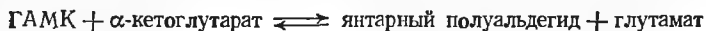
последний далее окисляется до оксииндолуксусной кислоты, которая выводится с мочой.

Дофамин, или 3,4-диоксифенилэтиламин, служит медиатором одного из крупных проводящих путей; тела соответствующих нейронов находятся в черной субстанции верхнего отдела ствола мозга, а их аксоны образуют густую терминальную сеть в полосатом теле (хвостом ядра, скорлупе и бледном шаре); этот отдел осуществляет центральный контроль движений. Дофаминергическая передача привлекла большое внимание в связи с тем, что с ее нарушениями связано заболевание, называемое *паркинсонизмом*. Дофаминергические синапсы, так же как и адренергические, имеют пресинаптические (аутоингибиторные) и постсинаптические рецепторы; последние либо тесно связаны с аденилатциклазой, либо идентичны ей. Связывание медиатора с рецептором вызывает немедленное повышение концентрации сАМР и последующее фосфорилирование белков постсинаптической мембраны. В результате происходит торможение генерации импульсов в постсинаптическом нейроне вследствие либо гиперполяризации, обусловленной повышением проводимости для K^+ , либо инактивации из-за снижения проводимости для Na^+ . Помимо главного синапса на клетках базальных ганглиев имеется до $5 \cdot 10^5$ нервных окончаний, так что возникновение разряда в аксоне зависит от интеграции всех сигналов, поступающих в данный момент от всего ансамбля входов. Если возникает разряд, то сигнал о прекращении освобождения медиатора поступает к пресинаптическим структурам всех синапсов. Было установлено, что у больных паркинсонизмом стационарная концентрация дофамина в хвостом ядре и скорлупе составляет соответственно 15 и 5% по отношению к нормальному содержанию. Это снижение отражает, очевидно, местное нарушение способности к синтезу дофамина с достаточной скоростью. При введении некоторым больным больших доз -ДОФА (L-3,4-диоксифенилаланина) у них значительно ослабевают симптомы паркинсонизма. Дофамин выполняет медиаторную функцию у образующих небольшие скопления нейронов, аксоны которых достигают лимбических структур переднего мозга, а также зоны, которая, вероятно, регулирует освобождение некоторых гипоталамических регуляторных гормонов (гл. 41). Высказано предположение об избыточной дофаминергической передаче в этой группе нейронов при *шизофрении*. Известно, что все фармакологические вещества, которые являются эффективными при лечении этого заболевания, имеют очень высокое сродство к рецептору дофамина, и отбор новых лекарственных средств ведется по их свойству угнетать активность аденилатциклазы в гомогенатах соответствующего отдела мозга крысы. Некоторые из таких веществ, известных под общим названием *транквилизаторы*, при тестировании на гомогенатах мозга характеризуются очень низкими значениями K_i (1 нМ).

К сожалению, связывание этих веществ в других дофамин-чувствительных отделах мозга может вызывать симптомы, подобные тем, которые наблюдаются при паркинсонизме.

γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) образуется в результате реакции, катализируемой глутаматдекарбоксилазой (разд. 22.5.1). В количественном отношении ГАМК является, по-видимому, главным тормозным медиатором в нервной системе. Механизм ее действия был исследован на тормозном нейроне мышцы омара. При раздражении тормозного нейрона возрастает проводимость постсинаптической мембраны (в данном случае двигательной концевой пластинки) для ионов Cl^- . Переход небольших количеств Cl^- приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны; в результате сигнал, поступающий от возбуждающего нерва (приводящий к освобождению ацетилхолина), не достигает порогового уровня, и сокращение мышцы не происходит.

Эквивалентных тормозных нервов в мышцах млекопитающих не найдено; однако ГАМК служит тормозным медиатором в мозге. Это было показано на латеральном вестибулярном ядре Дейтерса; нейроны этого ядра получают входы от волокон Пуркинье, к которым поступают все сигналы от мозжечка. Раздражение волокон Пуркинье приводит к накоплению ГАМК в ядре Дейтерса и появлению тормозных гиперполяризационных потенциалов. В ядре Дейтерса, однако, нет, по-видимому, постоянного запаса медиатора. Медиатор образуется и освобождается постоянно; он удаляется из синапса Na^+ -зависимой транспортной системой, которая находится либо в постсинаптической клетке, либо в самом нервном окончании, либо в окружающих глиальных клетках. Затем осуществляется реакция, катализируемая специфической трансаминазой:



При окислении альдегида образуется сукцинат, который вступает в цикл лимонной кислоты. Освобождение ГАМК специфически блокируется пикротоксином; введение пикротоксина животным сразу вызывает сильные судороги.

Глицин (а не ГАМК) оказался тормозным медиатором в спинном мозге и в большинстве структур ствола мозга, где он находится в высокой концентрации. Пресинаптические нервные окончания имеют транспортную систему, которая характеризуется высоким сродством к глицину, но не к какой-либо другой аминокислоте. Эта система возвращает глицин из синаптической щели. В этих синапсах торможение также осуществляется в результате повышения проводимости для Cl^- . Судороги, вызываемые стрихнином, обусловлены связыванием последнего с глициновым рецептором. Связывание стрихнина (так же как и других лекарственных веществ, о которых упоминалось выше) происходит не в

глицинсвязывающем участке рецептора, а в другом локусе белка; при этом стрихнин действует как отрицательный эффе́ктор. Аналогичным образом действует *апамин*, 16-членный полипептид из яда пчелы.

В сумме рецепторы глицина и ГАМК составляют, вероятно, половину всех синаптических рецепторов мозга. Известные к настоящему времени возбуждающие медиаторы — норадреналин, дофамин, серотонин и ацетилхолин — функционируют лишь в небольшой части всех синапсов центральной нервной системы. Какие же вещества являются основными возбуждающими медиаторами в мозге? Согласно многочисленным наблюдениям, такими медиаторами могут быть глутамат и аспартат. Глутамат широко распространен в мозге и при локальном введении вызывает передачу возбуждения в полосатом теле, мозжечке, гипоталамусе, коре больших полушарий и гиппокампе. Аспартат является, вероятно, медиатором, освобождаемым возбуждающими вставочными нейронами спинного мозга. Однако ни для глутамата, ни для аспартата не получено столь надежных доказательств их функционирования, как для других возбуждающих медиаторов.

Гистамин также, возможно, является медиатором. Так, при локальном введении гистамина в гиппокамп активность аденилатциклазы возрастает в 2 раза. Поскольку норадреналин, дофамин и серотонин выполняют медиаторные функции путем активирования аденилатциклазы в постсинаптической мембране, можно полагать, что гистамин действует подобным образом в ограниченной области мозга.

Очевидно, существует большое число типов рецепторов, каждый из которых специфичен по отношению к своему медиатору. Возбуждающий или тормозной характер действия определяется не свойствами самого медиатора, а специфическими конформационными изменениями рецепторов постсинаптической мембраны, индуцируемыми при связывании медиаторов.

37.1.2.5. Полипептиды нервной системы

Относительно легко идентифицируются медиаторы тех проводящих путей, которые связаны с непосредственно наблюдаемыми физиологическими процессами, такими, как мышечное сокращение, сокращение сердца, панкреатическая секреция и т. д., или с восприятием таких стимулов, как растяжение (сухожилий), боль, свет и т. д. Однако многие отделы центральной нервной системы млекопитающих ответственны за функции, которые не столь явно выражены; в этом случае идентификация медиаторов оказывается значительно более трудной.

В некоторых синапсах центральной нервной системы, принимающих участие в интеграции различных функций, интеграции ин-

формации, формировании настроения, сознания т. д., медиаторами могут быть вещества, перечисленные выше, а также олигопептиды. Последние выполняют роль медиаторов только в высших центрах мозга, но не в эволюционно более древнем мозжечке. Эти пептиды были идентифицированы различными способами: некоторые из них впервые были обнаружены в качестве рилизинг-гормонов, при помощи которых гипоталамус регулирует функционирование гипофиза (гл. 41); другие были открыты как гормоны, образующиеся в кишечном тракте; некоторые впервые описаны при исследовании механизмов, ответственных за болевые ощущения и индукцию сна; кроме того, ряд пептидов был просто выделен при исследовании мозга. Вероятно, перечень пептидов далек от завершения. Тем не менее уже сейчас ясно, что каждый пептид используется в многочисленных, рассеянных в мозге относительно небольших скоплениях специфических клеток и что каждый из этих полипептидов служит медиатором в синапсах, которые образуют длинные отростки клеточных тел, находящихся в упомянутых центрах мозга, на нервных клетках других центров. Вероятно, эти медиаторы играют важную роль в формировании поведения.

Примечательно, что эти соединения, подобно катехоламинам, выступают не только как синаптические медиаторы, но и как гормоны, передающие информацию (по системе циркуляции) от клетки, в которой они образуются, к клетке-мишени, расположенной в другом органе. Это справедливо для гипоталамических рилизинг-факторов, называемых в настоящее время *регуляторными гормонами* (гл. 41), которые поступают в гипофиз по системе коротких портальных вен, а также для полипептидов, которые функционируют как гормоны пищеварительного тракта (гл. 34); правда, эти полипептиды образуются в тех клетках кишечника, которые в процессе эмбрионального развития формируются из нервного гребня.

Карнозин, или β -аланилгистидин (разд. 22.1.2.1), и *ансерин*, или β -аланил- N^3 -метилгистидин, были впервые обнаружены в мышцах. Они являются доминирующими небелковыми азотистыми соединениями мозга. Концентрации карнозина и ансерина составляют соответственно около 200 и 150 мг на 100 г ткани мозга; их можно сопоставить с концентрациями N^1 -метилгистидина, таурина, глутамата и глутамина — 100, 75, 40 и 30 мг на 100 г ткани мозга соответственно. Карнозинсинтетаза широко распространена в мозге, но особенно в больших количествах она находится в обонятельной луковице; после дегенерации этого отдела мозга она исчезает. В мозге имеется также *гомокарнозин* (γ -аминобутирилгистидин). Специфическая функция этих соединений не известна.

Некоторые из пептидов, первоначально идентифицированные как специфические регуляторные гормоны гипоталамуса, регулирующие секрецию специфических гормонов гипофиза (гл. 48), синтезируются также и в других отделах головного и спинного мозга.

Так, например, было показано, что *тиреотропин-регуляторный гормон*, пироглутамилгистидилпролинамид (разд. 48.3.1), который широко распространен в центральной нервной системе, потенцирует влияние ацетилхолина на некоторые районы коры больших полушарий и выступает антагонистом действия барбитуратов. При введении в желудочки мозга он сильно влияет на поведение. *Соматостатин* (разд. 46.3), найденный во многих областях мозга, был идентифицирован в различных синапсах. Введение в мозг минимальных количеств этого вещества приводит к существенным изменениям в поведении; введение соматостатина в одну из областей мозга сопровождается продолжительной кататонией.

Вещество Р, обнаруженное в препаратах мозга лошади, понижает кровяное давление у экспериментальных животных. Оно обнаружено также в задних корешках спинного мозга и в больших количествах присутствует в гипоталамусе. Вещество Р Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂, по-видимому, служит медиатором для волокон сенсорных нейронов задних корешков, участвующих в передаче ощущений боли, прикосновения, тепла и т. д. Синапсомы, выделенные из гипоталамуса и вентральных отделов среднего мозга крысы, содержат вещество Р; оно освобождается в среде с высокой концентрацией ионов K⁺ и Ca²⁺. Такое же воздействие используют для освобождения из препаратов синапсом ацетилхолина и других медиаторов. Можно, следовательно, предполагать, что вещество Р является медиатором для определенной группы нейронов.

Пептид, молекулярная структура которого пока не установлена, был выделен из мозга и спинномозговой жидкости овцы, козы и крысы, которых в течение продолжительного времени лишали сна. При введении нормальным животным пептид вызывает сон. Диализаты мозга кроликов, гипоталамус которых подвергали длительному электрическому раздражению, содержат пептид Tyr-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Gln; функция этого пептида не установлена. *Скотофобином* назван пептид Ser-Asp-Asn-Asn-Gln-Gln-Gly-Lys-Ser-Ala-Gln-Gln-Gly-Gly-Tyr-NH₂, который накапливается в мозге крыс, тренированных на избегание темноты. Есть сведения о том, что введение скотофобина нетренированным животным вызывает у них аналогичное поведение.

37.1.2.6. Энкефалины и эндорфины

Недавно открыта группа полипептидов, которые оказывают влияние на передачу нервных импульсов в некоторых отделах мозга. Эти пептиды получили название *опиоидов*, поскольку они связываются с теми же рецепторами, которые связывают опиаты (морфин, налксон и т. д.), имитируя, таким образом, ряд при-

знаков фармакологического действия морфина. Первыми были открыты два опиоидных пентапептида, названные *энкефалинами*

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

метнионин-энкефалин

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

лейцин-энкефалин

Энкефалины довольно широко распространены в мозге; особенно эффективно они связываются с опиатными рецепторами. Наиболее высокая связывающая способность обнаружена в нервных окончаниях среднего мозга и таламуса, куда поступают нервные пути, проводящие болевые сигналы, в миндалевидном теле, которое, как известно, участвует в формировании ощущения хорошего самочувствия, а также в желатинозной субстанции спинного мозга. Так же как опиаты, энкефалины тормозят нейрональную активность путем снижения проводимости для ионов Na^+ , оказывая, по-видимому, прямое влияние на натриевые каналы.

При воздействии на мозговые срезы и культуры клеток мозга, имеющих опиатные рецепторы, энкефалины, так же как опиаты, эффективно ингибируют аденилатциклазу, которая активируется простагландинами серии E (гл. 19). При снижении содержания сАМР содержание сGMP возрастает; это свидетельствует о том, что в постсинаптической мембране циклические нуклеотиды играют роль вторичных посредников, аналогично их роли в других случаях, описанных выше.

Эндорфины — родовое название всех опиоидных пептидов, из числа которых первыми были описаны энкефалины. Последовательность метионин-энкефалина входит в состав содержащего 91 аминокислотный остаток белка — β -липотропина, который находится в аденогипофизе; β -липотропин не обладает опиоидной активностью. Вместе с тем обнаруженные в гипоталамусе и нейрогипофизе α -, β - и γ -эндорфины (включающие остатки β -липотропина 61—76, 61—91 и 61—77 соответственно) обладают выраженной опиоидной активностью и при тестировании *in vitro* и *in vivo* оказываются в 12—100 раз активнее, чем энкефалины. Энкефалины связываются с опиатными рецепторами при более низких концентрациях, чем морфин. Концентрация метионин-энкефалина около 20 нМ является полунасыщающей для опиатных рецепторов. Опиоидная активность, которая обнаруживается в гипофизе, обусловлена главным образом β -эндорфином. Опиатные рецепторы имеются в гипоталамусе и нейрогипофизе, а эндорфины этих тканей являются, по-видимому, медиаторами. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что эндорфины и энкефалины могут синтезироваться *de novo* и могут также образовываться вне мозга путем протеолиза β -липотропина. Особый интерес к этим соединениям связан с надеждой найти анальгетики, к которым не возникает привыкания.

37.1.2.7. Пептиды кишечного тракта

Как указывалось выше, некоторые олигопептиды, которые сейчас рассматриваются как нейромедиаторы центральной нервной системы, обнаружены также в особых клетках кишечного тракта. Среди этих пептидов можно отметить *гастрин*, (разд. 34.10.2), обнаруженный в коре головного мозга, и холецистокинин, найденный в гипоталамусе. В коре лобных долей и в гипоталамусе найден родственный секретину и глюкагону *вазоактивный кишечный пептид* (разд. 34.10.2), молекула которого состоит из 28 аминокислотных остатков. В поджелудочной железе и кишечнике имеется соматостатин (гл. 48). Энкефалины и вещество Р имеются в клетках, рассеянных в слизистой оболочке кишечника (гл. 34). Можно предполагать, что молекулярные механизмы, функционирующие при действии этих полипептидов как гормонов на клетки-мишени, сходны с механизмами, которые функционируют в синапсах, где полипептиды выступают в качестве медиаторов.

37.2. О составе нервной ткани

37.2.1. Миелин

Аксоны и дендриты периферической нервной системы, клеточные тела в сенсорных ганглиях, нервные волокна в белом веществе центральной нервной системы окружены *миелиновой оболочкой*,

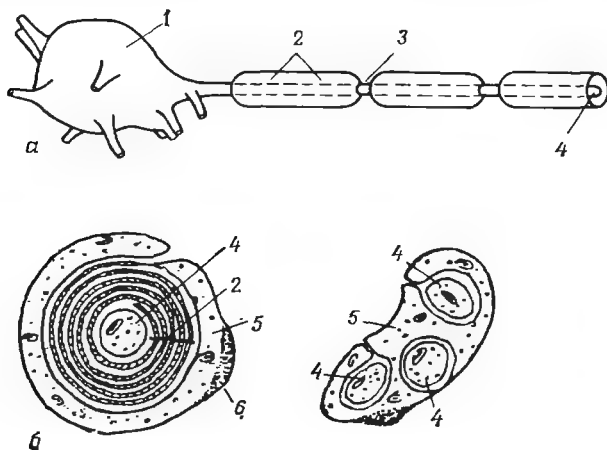


Рис. 37.7. а — аксон, окруженный миелиновой оболочкой с перехватами Ранвье; б — поперечное сечение аксона с миелиновой оболочкой из слоев плазматической мембраны шванновской клетки. 1 — сома; 2 — миелиновая оболочка; 3 — перехват Ранвье; 4 — аксон; 5 — шванновская клетка; 6 — ядро. [Schmidt R. F., ed., Fundamentals of Neurophysiology, p. 8, Springer-Verlag, New York, 1975.]

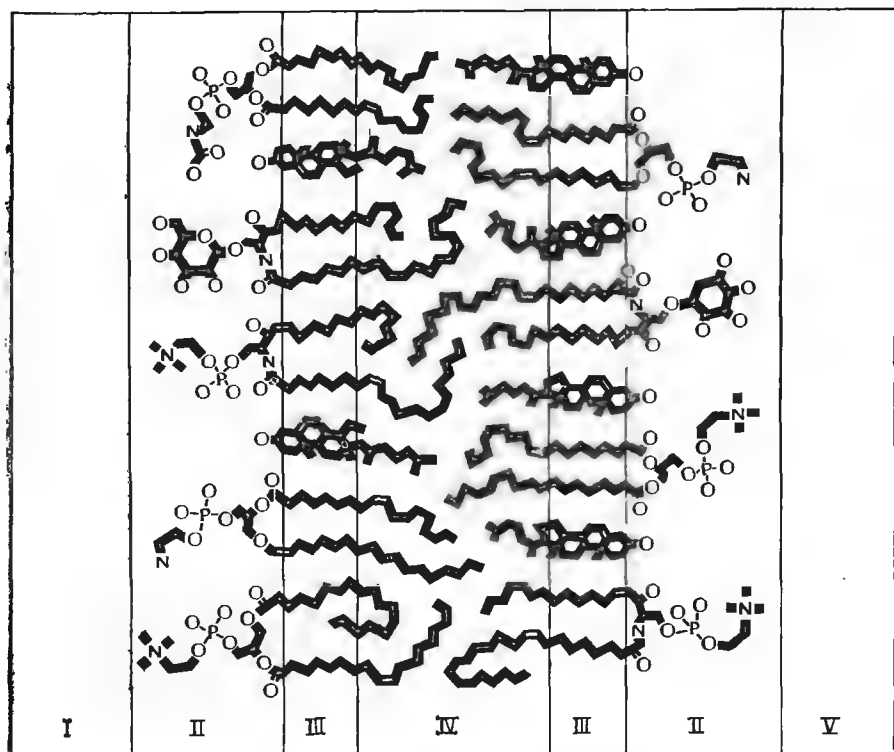


Рис. 37.8. Схема локализации липидов в миелине. На участке размером 3×3 нм находятся 6 молекул холестерина, 5 молекул фосфолиперида (трех различных типов) и 4 молекулы сфинголипида (двух типов). I — внутренний белок+вода; II — полярная группа; III — жесткая стероидная цепь; IV — гибкая цепь; V — наружный белок+вода. [Chapman D., Lipid Dynamics in Cell Membranes, p. 22 in G. Weissmann and R. Clairborne, eds., Cell Membranes: Biochemistry, Cell Biology and Pathology, HP Publishing Co., Inc., New York, 1975.]

образованной клетками *неврилеммы*, или *шванновскими* клетками (рис. 37.7). При диаметре аксона ~ 2 мкм, плазматическая мембрана одиночной шванновской клетки обертывает спирально (в несколько слоев) участок аксона длиной в несколько сотен микрон (рис. 37.7). Между участками аксона, покрытыми миелиновой оболочкой, остаются немиелинизированные зоны, называемые перехватами Ранвье. В расчете на сухую массу содержание липидов в миелине составляет 70—80%, а белка — 20—30% (табл. 37.3).

На липиды миелина (рис. 37.8) приходится около 65% липидов всего белого вещества мозга. В зрелом миелине отношение холестерина : фосфолипиды : галактолипиды составляет 4 : 3 : 2. Доми-

Таблица 37.3
Распределение липидов в нервной ткани человека

	Миелин ^а	Белое вещество ^а	Серое вещество ^а	Миелин периферических нервов ^б
Вода, % массы свежей ткани	40	71,6	81,9	
Липиды, растворимые в смеси хлороформ — метанол	3,5	30,6	52,6	
Общее содержание липидов, % сухой массы	70	54,9	32,7	69,5
Содержание (в % общего количества) липидов				
Холестерин	27,7	27,5	22,0	26,6
Галактолипиды	27,5	26,4	7,3	24,5
Цереброзиды	22,7	19,8	5,4	
Сульфатиды	3,8	5,4	1,7	
Фосфолипиды	43,1	45,9	69,5	48,9
Фосфатидилэтаноламин	15,6	14,9	22,7	17,5
Фосфатидилхолин	11,2	12,8	26,7	6,6
Фосфатидилсерин	4,8	7,9	8,7	
Фосфатидилинозит	0,6	0,9	2,7	10,1
Неидентифицированные	1,1	1,7	1,8	
Плазмалогены	12,3	11,2	8,8	12,4
Сфингомиелин	7,9	7,7	6,9	14,1

^а Norton W. T., Poduslo S. E., Suzuki K., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 25, 582 (1966).
^б Horrocks L. A., J. Lipid Res., 8, 569 (1967).

нирующим фосфолипидом является фосфатидилэтаноламин, а доминирующими галактолипидами — цереброзиды. В зрелом миелине холестерин обнаруживается только в неэтерифицированной форме. В развивающемся миелине имеется небольшое количество предшественника холестерина, десмостерина; содержание его уменьшается в процессе созревания. Отношение содержания цереброзидов к сульфатидам в миелине выше, чем в соответствующих участках белого вещества мозга. Содержание сфингомиелина в миелине головного мозга относительно невелико, оно значительно выше в миелине периферических нервов; содержание сфингомиелина в миелине головного мозга увеличивается с возрастом. Плазмалогены (разд. 3.3.2.2), главным образом фосфатидальэтаноламин, составляют приблизительно $\frac{1}{4}$ общего содержания фосфолипидов миелина. Дифосфо- и трифосфоинозитиды сосредоточены, по-видимому, во фракциях миелина; они, однако, являются

также компонентами аксональных мембран. По сравнению с другими липидами мозга фосфоинозитиды характеризуются самой высокой скоростью обновления; они связывают *in vitro* Ca^{2+} и основной белок миелина и являются, вероятно, важными структурными компонентами миелиновой оболочки. Во фракциях миелина в ограниченном количестве имеется моносialogанглиозид.

Свободные жирные кислоты находятся в нервной ткани только в следовых количествах. Жирные кислоты различны в разных фосфолиперидах; в общем они характеризуются относительно большим количеством олеиновой кислоты и небольшим содержанием полиненасыщенных жирных кислот. Сфинголипиды содержат в основном жирные кислоты с 18—26 атомами углерода. Сфингомиелин из миелина содержит больше жирных кислот с длинными цепями, чем сфингомиелин серого вещества. Цереброзиды как серого, так и белого вещества содержат различные длинноцепочечные жирные кислоты: нормальные, гидроксильные, насыщенные и ненасыщенные. В ганглиозидах к сфингозидовому основанию присоединена преимущественно стеариновая кислота.

Миелин периферических нервов имеет примерно такое же общее содержание фосфолипидов, галактолипидов и холестерина, как и миелин головного мозга, но содержит меньше фосфатидилхолина и больше сфингомиелина.

В процессе развития изменяется как количество миелина, так и его химический состав; в миелине крысы содержание галактолипидов, особенно цереброзидов, возрастает примерно на 50%, при этом соответственно снижается содержание фосфатидилхолина, а содержание других липидов сохраняется постоянным. Эфиры холестерина обнаруживаются в небольших количествах на ранних стадиях развития миелина, но исчезают при созревании; их находят, однако, при таком заболевании, как рассеянный склероз. Доля цереброзидов миелина в общем количестве цереброзидов мозга остается постоянной независимо от возраста; это дало основания для предположения о том, что в процессе развития изменения в составе миелина протекают параллельно с изменениями образующих миелин глиальных клеток. Во время развития соотношение различных белков миелина меняется, тогда как отношение общего содержания липидов и белков сохраняется постоянным.

Среди генетических дефектов, которые могут приводить к нарушению миелинизации, следует отметить недостаточность гидроксилазы жирных кислот (разд. 17.5.7), которая может оказаться фактором, ограничивающим синтез жирных α -оксикислот, входящих в состав различных липидов миелина. В их отсутствие структура миелина оказывается несовершенной; это приводит к таким нарушениям поведения и физического состояния (прыжки, тремор), которые наблюдаются у мутантных линий мышей.

37.2.1.1. Белки миелина

У ряда видов животных на долю двух главных белков — протеолипидной белковой фракции и «основного белка», вызывающего энцефалит у определенных лабораторных животных, приходится 80—85% общего количества белка миелина. На долю основного белка (р/10,6) приходится около 30% белка миелина, причем основной белок находится только в центральной нервной системе. При введении его подходящим лабораторным животным у последних образуются антитела, что в свою очередь вызывает паралич конечностей и заболевание, названное *экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом*. При этом в мозге развивается воспалительный процесс и демиелинизация; это состояние может служить моделью заболевания человека, при котором происходит демиелинизация, — *рассеянного склероза*. Молекула основного белка (M 18 000) состоит из одной цепи, содержащей 170 аминокислотных остатков, последовательность которых установлена. Этот белок при нейтральном рН образует с трифосфоинозитидом комплексы такого же состава, какие обнаружены в мозге быка; в присутствии фосфатидилинозита или фосфатидилсерина белок растворим в смеси хлороформ — метанол. Энцефалитогенный синдром можно вызвать у кроликов и морских свинок октапептидом, имеющим последовательность Phe-Ser-Trp-Gly-Ala-Gly-Gln-Arg и занимающим в белке положения со 114 по 121. Эта последовательность остатков имеется в основном белке миелина быка, морской свинки, кролика, обезьяны и человека. У обезьяны этот пептид не вызывает энцефаломиелита; последний, однако, можно вызвать другим пептидным фрагментом основного белка миелина обезьяны. Иммунную толерантность, т. е. рефрактерность к развитию энцефаломиелита, можно вызвать в эксперименте путем предварительной иммунизации животных специфическим пептидом.

Протеолипиды — белково-липидные соединения, экстрагируемые из ткани мозга, отличаются от водорастворимых липопротеидов тем, что они нерастворимы в воде, но растворимы в смеси хлороформ — метанол. Белки, освобожденные от липидов, растворимы в воде, а также (благодаря высокому содержанию гидрофобных аминокислот) в смеси хлороформ — метанол. Получены различные значения молекулярной массы протеолипидов: от 12 500 (расчет по аминокислотному составу) до 35 000 (по методу электрофореза в геле в присутствии денатурирующих агентов). Эти белки, которые представлены, по-видимому, группой родственных молекул, имеющих сходные размеры и величины зарядов, составляют почти 50% всех белков миелина в центральной нервной системе. Связанные с ними липиды являются смесью равных количеств фосфоглицеридов и цереброзидов.

Еще одним белком миелиновой оболочки является кислый протеолипид; свойства его изучены недостаточно. Основной белок и

протеолипиды являются интегральными компонентами миелиновой мембраны; действительно, хотя изолированный основной белок растворим в воде, однако в условиях *in situ* он окружен мембранным липидом и недоступен для большинства водорастворимых реагентов и протеиназ. Миелин, однако, не столь инертен, как это могло бы показаться; охарактеризована сАМР-активируемая киназа, которая фосфорилирует белок миелина; имеется фосфодиэстераза, которая гидролизует сАМР; по крайней мере часть белка миелина обновляется с периодом полужизни $t_{1/2}$ около одного месяца.

37.2.2. Факторы роста нервов

Факторами роста нервов называют определенную группу белков, выделенных из таких разных источников, как змеиный яд, мышинная саркома, подчелюстная железа мыши; эти белки в условиях культуры ткани значительно ускоряют рост клеток симпатической нервной системы как эмбрионов, так и взрослых животных. Менее выраженный эффект наблюдается на клетках из других отделов нервной системы. Антитела к фактору роста из подчелюстной железы вызывают повреждения клеток симпатической нервной системы эмбрионов и взрослых животных, не подвергавшихся действию фактора роста.

Из упомянутых выше источников фактор роста выделен в виде комплекса, состоящего из трех относительно небольших белков. Носителем активности, вызывающей рост аксонов, является β -фактор (константа седиментации 2,5 S); он состоит из двух одинаковых субъединиц, каждая из которых содержит 118 аминокислотных остатков, последовательность их установлена; M 13000. Один из двух других белков обладает как эстеразной, так и протеолитической активностью. Роль этих белков не ясна, так же как и вообще значение фактора роста для метаболизма нервных клеток в нормальных условиях. В стимулированной ткани наблюдаются только такие морфологические и метаболические сдвиги, которые можно ожидать в условиях ускорения нормального роста, например усиление окислительного метаболизма и синтеза белка.

37.2.3. Нейрофиламенты и нейротрубочки

Микротрубочки (разд. 11.3.3.8) обнаруживаются в цитоплазме всех эукариотических клеток в определенные периоды их жизни в качестве главных структурных элементов митотического веретена, а у некоторых в составе жгутиков или ресничек. *Нейротрубочки и нейрофиламенты* — основные цитоплазматические органеллы аксона. Нейротрубочки, состоящие из α, β -димеров тубулина (разд. 11.3.3.8), имеют диаметр примерно 25 нм и толщину

стенок около 5 нм; они находятся в аксоне, дендритах и теле клетки. Значительная часть веществ, необходимых для обеспечения метаболизма нервных окончаний, поступает путем аксоплазматического тока. Транспорт веществ по аксону происходит с различными скоростями. Медленный транспорт был показан в опытах, в которых в корешки спинномозгового нерва вводили меченые белки, в частности лактатдегидрогеназу или тирозингидроксилазу, и регистрировали их продвижение по аксону; было установлено, что оно осуществляется со скоростью примерно 1 мм/сут, что соответствует скорости роста этих клеток во время их развития. Если, однако, в тело клетки ввести ^{14}C -лизин, то смесь образующихся меченных ^{14}C белков перемещается со скоростью около 200 мм/сут. Это перемещение происходит как внутри микротрубочек, так и по их поверхности. Везикулы, содержащие ацетилхолин и катехоламины, перемещающиеся по аксону в дистальном направлении, нередко обнаруживаются около трубочек.

Белок нейрофиламентов ($M\ 73\ 000$) выделен из аксоплазмы кальмара путем экстракции детергентами. Этот белок не связывает колхицин или GTP и отличается по аминокислотному составу от белка нейротрубочек того же вида животного. Белок нейрофиламентов из аксонов млекопитающих ($M\ 60\ 000$) также не связывает колхицин или GTP. Следовательно, нейрофиламенты, которые представляют собой органеллы диаметром примерно 10 нм, построены из белковых субъединиц, которые отличаются от субъединиц тубулина.

Микрофиламенты диаметром 5—6 нм в большом количестве обнаруживаются в теле клетки, аксоне и растущем кончике аксона в период развития аксона. Они состоят из актина (разд. 36.1.2), что указывает на их возможную сократительную функцию.

37.2.4. Уникальные белки нейронов и глии

Два растворимых сильнокислых белка (условно названные S-100 и 14-3-2) обнаружены в мозге в количестве, по крайней мере в 100 раз большем, чем в каком-либо другом органе. Белок S-100, названный так из-за его способности растворяться в насыщенных растворах $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, содержится в больших количествах в клетках культуры астроцитов крысы, но не в нейробластоме. В опытах с флуоресцирующими антителами было показано, что белок S-100 находится в основном в глии; однако антисыворотка к этому белку нарушает структуру нейронов, а также проведение нервных импульсов. Белок S-100 ($M\ 21\ 300$) имеет три субъединицы с $M\ 7000$ и характеризуется высоким содержанием глутаминовой и аспарагиновой кислот. Каждая молекула белка связывает два иона Ca^{2+} , это ведет к разворачиванию его структуры; при проведении электрофореза обнаружено несколько полос. Белок

14-3-2 находится в высокой концентрации в сером веществе, а также в культурах нейробластомы; он перемещается из тела клетки системой медленного транспорта.

37.3. Метаболизм мозга

37.3.1. Метаболизм углеводов

При нормальных условиях энергетические потребности зрелого мозга обеспечиваются почти полностью за счет глюкозы. У человека (в покое) на долю мозга приходится приблизительно 20% потребления O_2 , в то время как его масса составляет лишь 2% массы тела. Мозг эффективно поглощает глюкозу из крови в количестве, достаточном для обеспечения наблюдаемой скорости дыхания. Если снабжение мозга глюкозой уменьшается, скорость дыхания падает и функции мозга оказываются под угрозой. Полное восстановление функций может происходить, вероятно, только за счет глюкозы или веществ, из которых она может образоваться. Однако в пренатальный и неонатальный периоды, а также у голодающих (независимо от их возраста) на долю утилизируемого в мозге ацетоацетата может приходиться $1/4$ потребления O_2 .

Хотя радиоактивная метка, введенная с ^{14}C -глюкозой, включается в аминокислоты, липиды, нуклеиновые кислоты и белки мозга, более 90% глюкозы подвергается метаболизму по гликолитическому пути и окислению в цикле трикарбоновых кислот. Неврологические признаки недостатка тиамина (гл. 50) являются, как полагают, следствием неадекватного превращения пирувата в ацетил- CoA . Способность клеток мозга к гликолизу превышает их способность к окислительному метаболизму; лимитирующим фактором последнего является, по-видимому, активность изоцитратдегидрогеназы (она максимальна при нормальном уровне утилизации глюкозы в состоянии покоя).

Активность гексокиназы в мозге может быть в 20 раз более высокой, чем в других тканях млекопитающих. Находящийся в мозге изофермент прочно связывается с митохондриями; по сравнению с изоферментами гексокиназы печени и мышц он характеризуется более низкой величиной K_m и более высоким значением V_{max} . Фосфофруктокиназа выполняет в мозге, так же как и в других тканях, важную роль в регуляции утилизации глюкозы (разд. 14.4.2.1). Фермент ингибируется его субстратом, АТФ, а также цитратом и активируется фруктозо-6-фосфатом, АМР, АДФ и P_i . Вызываемые этими веществами изменения активности фермента позволяют осуществлять регуляцию расходования глюкозы в соответствии с метаболическими потребностями клетки. Гликолитические ферменты локализуются не только в теле клетки, но

также и в нервных окончаниях, т. е. на значительном расстоянии от тела клетки. Протекающий в пресинаптических нервных окончаниях гликолиз обеспечивает энергией функционирование синапса. Фосфоглюконатный окислительный путь функционирует во всех клетках мозга; генерируя NADPH, он, по-видимому, обеспечивает синтез жирных кислот и стероидов.

Содержание гликогена в мозге составляет примерно 0,1%; следовательно, метаболизм мозга не может долго поддерживаться за счет резерва углеводов. Это обстоятельство может быть причиной комы, наступающей при гипогликемии, вызываемой введением инсулина. При нормальной концентрации глюкозы в артериальной крови (около 80 мг/100 мл) мозг потребляет 3,4 мл O_2 на 100 г в минуту. При инсулиновой коме, когда уровень глюкозы в крови снижается примерно до 8 мг/100 мл, потребление O_2 может составить лишь 1,9 мл/мин. При таком низком потреблении O_2 образование АТФ в результате окислительного фосфорилирования оказывается, вероятно, недостаточным для нормальной деятельности мозга. Кома и необратимые нарушения возникают даже после кратковременной гипоксии.

Инсулин не оказывает прямого влияния на метаболизм углеводов в мозге, поскольку он не проходит через гематоэнцефалический барьер. Однако на метаболизм глюкозы в периферических нервах он может оказывать непосредственное влияние. Миоинозит, синтезирующийся из глюкозы, является предшественником различных инозитсодержащих веществ мозга, особенно фосфатидилинозита.

37.3.2. Метаболизм аминокислот и белков

Поступление аминокислот в мозговую ткань и выход из нее, а также использование глюкозы крови для синтеза аминокислот нейронов и глии в клетках разных типов (а также в разных отделах мозга) различны. Эти различия в существенной мере обусловлены наличием гематоэнцефалического барьера, который следует рассматривать конкретно для каждого вещества или класса веществ. Гематоэнцефалический барьер не следует представлять как единое структурное образование, создающее преграду для транспорта; различие относительных скоростей поступления веществ в разные отделы мозга может быть обусловлено особенностями эпителии сосудов, базальной мембраны или расположения прилегающих отростков глиальных клеток. Мозг интактного животного способен концентрировать аминокислоты лишь в незначительной степени, однако введенные в кровь аминокислоты могут быстро обмениваться со свободными аминокислотами мозга. В условиях же *in vitro* (в отсутствие барьера) многие аминокислоты накапливаются в клетках мозга за счет активного транспорта, в котором

участвуют несколько самостоятельных Na^+ -зависимых транспортных систем. В мозге, по-видимому, имеются две системы переносчиков для нейтральных аминокислот (тогда как в кишечнике, почках, семенниках и селезенке функционирует одна соответствующая система; см. разд. 21.1.2), а также отдельные системы для транспорта аминокислот с кислыми и основными свойствами. Кроме того, самостоятельная система транспорта ω -аминокислот (см. ниже) имеется, вероятно, только в мозге. Характер распределения введенных аминокислот свидетельствует о компартментализации различных свободных аминокислот в нейронах и глиальных клетках, а также в субклеточных структурах нейрона.

Последующее обсуждение касается метаболизма только тех аминокислот, которые либо играют центральную роль в метаболизме мозга, либо участвуют в образовании возбуждающих или тормозных медиаторов. Большинство этих процессов происходит в телах нервных клеток.

Приблизительно 75% свободных аминокислот мозга составляют аспарагиновая, глутаминовая кислоты и их производные (N-апетиласпарагиновая кислота, глутамин, глутатион) и ГАМК. В мозге в более высокой концентрации, чем в других тканях, найдены также таурин (для него имеется система транспорта, характеризующаяся высоким сродством; см. разд. 23.2.7) и цистатионин (разд. 21.4.2.3). Преобладающей (по количеству) аминокислотой является глутамат, концентрация его составляет 10 мМ.

На рис. 37.9 показаны некоторые метаболические реакции, протекающие в мозге, в которых участвуют дикарбоновые аминокислоты и их производные. ГАМК, которая образуется путем декарбоксилирования глутамата, находится в головном и спинном мозге

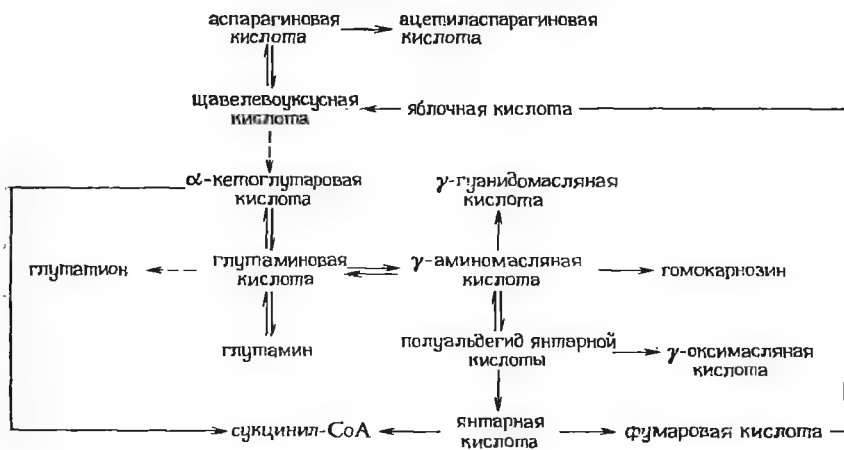


Рис. 37.9. Некоторые реакции метаболизма аминокислот в мозге.

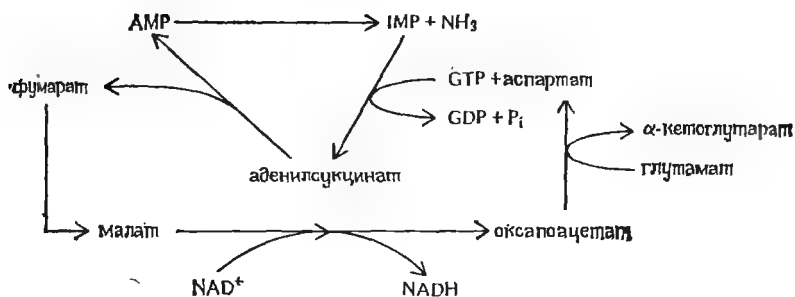


Рис. 37.10. Образование аммиака в ткани мозга.

в высокой концентрации, в то время как в других тканях млекопитающих ее концентрация весьма незначительна. ГАМК может вступать в реакцию переаминирования с α -кетоглутаратом; в результате образуются янтарный полуальдегид и глутамат. Янтарный полуальдегид окисляется затем до сукцината, а последний включается в цикл трикарбоновых кислот. По этому альтернативному (по отношению к превращениям α -кетоглутарата в цикле трикарбоновых кислот) пути (ГАМК-шунт) может превращаться 10—20% α -кетоглутарата. Центральная роль глутамата в метаболизме мозга частично объясняется большим числом реакций, связывающих его с соединениями цикла трикарбоновых кислот. После введения *in vivo* ^{14}C -глюкозы приблизительно 80% радиоактивности, обнаруживаемой в свободных аминокислотах мозга, приходится на аспарат, N-ацетиласпарат, глутамат и глутамин, а также ГАМК.

Так же как для других тканей, для мозга характерна компартиментализация метаболизма. Так, после введения меченых глутамата, ацетата или ионов аммония в глутамине появляется больше метки, чем в глутамате, тогда как после введения радиоактивных глюкозы или глицерина в глутамате оказывается больше метки, чем в глутамине. Эти и другие данные указывают на существование небольшого (независимого от главного) пула глутамата, который превращается в глутамин.

Мозг поглощает из плазмы этаноламин и использует его для синтеза фосфатидилэтаноламина, последний подвергается метилированию с образованием фосфатидилхолина; по этому пути синтез холина происходит со скоростью, примерно в два раза превышающей скорость образования ацетилхолина. Другие пути метаболизма аминокислот в мозге сходны с теми, которые рассматривались ранее (гл. 21—24). Как ни удивительно, мозг содержит все ферменты цикла образования мочевины (разд. 21.4.4), кроме карбамоилфосфатсинтетазы. Несмотря на наличие аргиназы, синтез мочевины, по-видимому, не происходит.

В ходе метаболизма NH_3 образуется главным образом в результате действия аденилатдеаминазы (разд. 24.2.1.2). В цикле, схема которого представлена на рис. 37.10, атом азота аминокислоты через систему глутамат — аспартат попадает в аденилат, который подвергается деаминированию. Большая часть NH_3 используется для синтеза глутамина, и избыток азота удаляется из мозга именно в составе глутамина.

Аминокислоты, которые поступают в мозг или образуются в нем, быстро включаются в белки. Синтез белка происходит главным образом в цитоплазматических рибосомах тела клетки и в митохондриях. Белки нервных окончаний постоянно обновляются, при этом поступление исходных веществ обеспечивается аксональным транспортом. Действительно, тубулин и холин-ацетилтрансфераза должны постоянно синтезироваться, поскольку период полужизни первого составляет около 4 сут, а второго — около 5 сут. Скорость белкового синтеза достигает максимума в период развития и значительно снижается, когда организм достигает зрелого состояния. Хотя механизм синтеза белка в мозге принципиально сходен с таковым в других тканях, нестабильность комплексов информационной РНК с рибосомами в мозге обуславливает некоторые особенности. Бесклеточные препараты мозговой ткани содержат относительно малые количества полирибосом; кроме того, в период инкубации в системе включения аминокислот полирибосомы из мозга легче подвергаются дезагрегации, чем полирибосомы из печени. Такая неустойчивость обусловлена либо необычными свойствами самих рибосом, либо характером связывания информационной РНК с рибосомами.

37.3.3. Метаболизм нуклеиновых кислот

По сравнению с другими соматическими клетками организма крупные нервные клетки характеризуются самым высоким содержанием РНК и, вероятно, наиболее высокой скоростью образования этих нуклеиновых кислот в организме. Основное количество РНК в нервных клетках находится в субстанции Ниссля, которая представляет собой рибосомальные агрегаты различного размера. Молодые униполярные нейробласты, $\frac{2}{3}$ объема которых занимает ядро, содержат относительно мало РНК. В процессе развития клетки через стадию мультиполярного нейробласта до нейрона и зрелой нервной клетки содержание РНК значительно возрастает в основном за счет активного образования рибосомальной РНК в ядрышке. Одновременно увеличивается содержание белка.

Скорость метаболизма РНК зависит от характера функционирования нерва. Содержание РНК увеличивается после кратковременного интенсивного раздражения. После продолжительного раздражения отмечено уменьшение содержания РНК. Когда речь идет

о метаболизме нуклеиновых кислот в мозге, то следует учитывать типы клеток и отделы мозга, поскольку ткань его гетерогенна. Экстракты мозга содержат большее, чем другие ткани, количество информационной РНК.

Синтез пиримидиновых нуклеотидов *de novo* из CO_2 и аммиака или глутамина не может происходить в мозге из-за отсутствия карбамоилфосфатсинтетазы, фермента первой стадии биосинтеза. В то же время в ткани мозга быстро происходит превращение уридина в UMP, а затем в UDP и UTP, которые участвуют в метаболизме нуклеиновых кислот, липидов и мукополисахаридов. В ткани мозга содержится полный набор ферментов для синтеза *de novo* пуринов (гл. 24); существенную роль в метаболизме играют, по-видимому, также дополнительные пути превращения пуринов и их производных. Все обычные пурины, пиримидины и соответствующие нуклеозиды могут проходить через гематоэнцефалический барьер и поступать в мозг. Гуанин, гипоксантин и аденин легко превращаются в GMP. IMP и AMP соответственно. Недостаток фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы, которая участвует в дополнительном пути превращения пуринов, приводит у человека к тяжелому неврологическому заболеванию, синдрому Леш-Нихана (разд. 24.2.1.5).

В мозге, так же как и в других тканях, нуклеиновые кислоты обеспечивают хранение и передачу генетической информации, а также трансляцию этой информации при синтезе клеточных белков. Подобные процессы участвуют, очевидно, и в обработке информации в нервной системе. Некоторые данные позволяют также предполагать, что изменения в нервной системе, отражающие индивидуальный опыт организма, закодированы в макромолекулах. Так, например, громкие звуки, сильные зрительные стимулы, вращательное движение и т. д. вызывают повышение скорости синтеза РНК и белка в определенных участках мозга, но причинные связи между этими изменениями и кодированием информации пока не ясны.

Мозг новорожденного животного содержит много «заложенных», генетических предопределенных связей. Однако только часть дендритов, имеющихся в «молодом» мозге, «выживает» и оказывается в составе функциональных проводящих путей. Информация, благодаря которой нейроны устанавливают связь только с определенными другими нейронами, может быть закодирована в структуре специфических мембранных белков или полисахаридов. Полагают, что многие связи не «закладываются» во время эмбрионального развития, а являются результатом опыта развивающегося мозга, в котором стабилизируются определенные синаптические связи.

Поскольку в основе поведения (хранения информации) должны лежать кооперативные реакции многих клеток, естественно пред-

полагать, что в них участвует большое число макромолекул. Более глубокое понимание межклеточных связей на основе как метаболизма макромолекул, так и формирования и функционирования синапсов может способствовать познанию внутренних механизмов обработки информации в мозге.

37.3.4. Метаболизм липидов

Имеющиеся в мозге в большом количестве липиды находятся в клеточных и субклеточных мембранах нейронов, а также в миелиновых оболочках. Липиды серого вещества являются, следовательно, компонентами мембран нейронов и глии; в белом веществе липиды входят в состав отростков нейронов, мембран глиальных клеток, а также миелина.

Удивительное постоянство состава липидов в зрелом мозге позволяет предполагать, что скорость их обновления относительно низка. Метаболизм холестерина, цереброзидов, фосфатидилэтаноламина и сфингомиелина протекает в мозге медленно. Вместе с тем фосфатидилхолин обновляется быстро; с еще большей скоростью обновляются фосфатидилинозитиды; оба эти липида синтезируются из глюкозы и жирных кислот. Холестерин синтезируется в мозге молодых животных в период роста. С возрастом у млекопитающих резко снижается активность оксиметилглутарил-СоА-редуктазы (разд. 18.3.1.2), так что способность мозга к синтезу холестерина падает; однако небольшая активность фермента обнаруживается и в мозге взрослого животного. Основная часть холестерина в зрелом мозге находится в неэтерифицированном состоянии, эфиры холестерина обнаруживаются в относительно высокой концентрации в участках активной миелинизации. Пути биосинтеза фосфоглицеридов в мозге сходны с теми, которые осуществляются в других органах (гл. 18). Жирные кислоты образуются в основном из глюкозы, однако частично синтез их происходит из ацетоацетата, цитрата и даже ацетиласпартата.

37.3.4.1. Сфинголипиды

Изложенные в гл. 18 современные представления о путях синтеза и деградации сфингозинов, церамидов, цереброзидов, глико-сфинголипидов и ганглиозидов получены главным образом с помощью препаратов ферментов, выделенных из мозговой ткани. Врожденные дефекты метаболизма, которые связаны с понижением активности кatabолических ферментов, функционирующих на некоторых из этих путей, приводят к заболеваниям, при которых наблюдается увеличение содержания липидов в мозге (разд. 18.2.7). Синтез цереброзидов, а также сульфатидов протекает в развивающемся мозге наиболее активно в период миелинизации. В зре-

лом мозге до 90% общего количества цереброзидов может находиться в миелиновых оболочках, тогда как ганглиозиды являются типичными компонентами нейронов. В период от рождения до зрелого состояния организма содержание ганглиозидов удваивается. Среди субклеточных фракций наиболее высокой концентрацией ганглиозидов характеризуются синапсомы, т. е. фракция нервных окончаний. Во фракции синапсом обнаружена также самая высокая активность синапсилтрансфераз, которые катализируют перенос сиаловой кислоты на гликолипиды и гликопротеиды. Ганглиозиды в виде моно-, ди- и трисиалилпроизводных обнаружены как в областях скопления клеточных тел (например, в сетчатке), так и в миелинизированных нервах (например, в зрительном нерве).

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Albers R. W., Agranoff B. W., Katzman R., Siegel G. J.*, eds., *Basic Neurochemistry*, Little, Brown and Company, Boston, 1972.
- Ashari A.*, ed., *Prospects and Functions of (Na⁺ and K⁺)-activated Adenosine Triphosphatase* Ann. N. Y. Acad. Sci., **242**, 1—741, 1974.
- Bennett M. V. L.*, ed., *Synaptic Transmission and Neuronal Interaction*, Raven Press, New York, 1974.
- Bourne G. H.*, ed., *The Structure and Function of Nervous Tissue*, vols. 1—5, Academic Press, Inc., New York, 1968—1972.
- Brady R. O.*, in D. B. Tower, ed., *The Basic Neurosciences*, vol. I of «The Nervous System», Raven Press, New York, 1975.
- Cserr H. F., Fenstermacher J. D., Fencl V.*, *Fluid Environment of the Brain*, Academic Press, New York, 1975.
- DeRobertis E., Schacht J.*, *Neurochemistry of Cholinergic Receptors*, Raven Press, New York, 1974.
- Davidson N.*, *Neurotransmitter Amino Acids*, Academic Press, Inc., New York, 1976.
- Goldberg A. M., Hanin I.*, eds., *Biology of Cholinergic Function*, Raven Press, New York, 1976.
- Hochman C. H., Bieger D.*, eds., *Chemical Transmission in the Mammalian Central Nervous System*, University Park Press, Baltimore, 1976.
- Kosterlitz H. W.*, ed., *Opiates and Endogenous Opioid Peptides*, Elsevier North-Holland Press, Amsterdam, 1976.
- Kuffler S. W., Nicholls J. G.*, *From Neuron to Brain*, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Mass., 1976. [Есть перевод: Куффлер С., Николс Дж., От нейрона к мозгу. — М.: Мир, 1979.]
- McIlwain H., Bachelard H. S.*, *Biochemistry and the Nervous System*, 4th ed., Churchill-Livingston, London, 1973.
- Nagata T.*, ed., *Biochemistry of Catecholamines*, University Park Press, Baltimore, 1973.
- Pappas G. D., Purpura D. P.*, eds., *Structure and Function of Synapses*, Raven Press, New York, 1972.
- Paton D. M.*, ed., *The Mechanism of Neuronal and Extraneuronal Transport of Catecholamines*, Raven Press, New York, 1976.
- Roberts E., Chase T. W., Tower D. B.*, eds., *GABA in Nervous System Function*, Raven Press, New York, 1976.

- Silver A.*, ed., *The Biology of Cholinesterases*, North-Holland Publishing Co., New York, 1974.
- Schmidt R. F.*, ed., *Fundamentals of Neurophysiology*, Springer-Verlag, New York, 1975.
- The Synapse*, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1975.
- Watson W. E.*, *Cell Biology of Brain*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976.
- Zambotti V., Tettamanti G., Arrigoni M.*, *Glycolipids, Glycoproteins, and Mucopolysaccharides of the Nervous System*, Plenum Press, New York, 1972.

Обзорные статьи

- Barondes S. H.*, Synaptic Molecules: Identification and Metabolism, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 147—168, 1974.
- Bloom F. E., Iverson L. L., Schmitt F. O.*, Macromolecules in Synaptic Function, *Neurosci. Res. Progr. Bull.*, **8**, 325—455, 1970.
- Evans H. M.*, Tetrodotoxin and Related Substances, *Int. Rev. Neurobiol.*, **15**, 83—166, 1973.
- Glynn I. M., Karlish S. J. D.*, The Sodium Pump, *Annu. Rev. Physiol.*, **37**, 13—56, 1975.
- Goldstein A.*, Opiate Peptides (Endorphins) in Pituitary and Brain, *Science*, **193**, 1081—1086, 1976.
- Lansdowne D., Potter L. T., Terrar D. A.*, Structure-Function Relationships in Excitable Membranes, *Annu. Rev. Physiol.*, **37**, 485—509, 1975.
- Mackman M. H.*, Actions of Cyclic AMP and Its Relationship to Transmitter Function in Nervous Tissue, pp. 407—496, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1977.
- Mokrasch L. C., Bear R. S., Schmitt F. O.*, Myelin, *Neurosci. Res. Progr. Bull.*, **9**, 440—598, 1971.
- Molinoff P. B., Axelrod J.*, Biochemistry of the Catecholamines, *Annu. Rev. Biochem.*, **40**, 465—500, 1971.
- Moscarello M. A.*, Chemical and Physical Properties of Myelin Proteins, *Curr. Top. Membranes Transp.*, **8**, 1—28, 1976.
- Mueller P.*, Molecular Aspects of Electrical Excitation in Lipid Bilayers and Cell Membranes, *Horiz. Biochem. Biophys.*, **2**, 230—284, 1976.
- Neumann E.*, Toward a Molecular Model of Nerve Excitability, pp. 466—514, in L. Jaenicke, ed., *Biochemistry of Sensory Functions*, Springer-Verlag, New York, 1974.
- Rang H. P.*, Acetylcholine Receptors, *Q. Rev. Biophys.*, **7**, 283—399, 1975.
- Rosenberry T. L.*, Acetylcholine Esterase, *Adv. Enzymol.*, **43**, 103—218, 1975.
- Schmitt F. O., Samson F. E.*, Brain Cell Microenvironment, *Neurosci. Res. Progr. Bull.*, **7**, 277—417, 1969.
- Shooter E. M., Roboz-Einstein E.*, Proteins of the Nervous System, *Annu. Rev. Biochem.*, **40**, 635—652, 1971.
- Snyder J. A., McIntosh J. R.*, Biochemistry and Physiology of Microtubules, *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 699—720, 1976.
- Snyder S. H., Bennett J. P., Jr.*, Neurotransmitters in the Brain, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 153—176, 1976.
- Snyder S. H.*, Opiate Receptors and Internal Opiates, *Sci. Am.*, **236**, 44—56, 1977.
- Takemori A. E.*, Biochemistry of Drug Dependence, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 15—34, 1974.
- Whittam R., Chipperfield A. R.*, The Reaction Mechanism of the Sodium Pump, *Biochem. Biophys. Acta*, **415**, 149—171, 1975.

Глава 38

СОЕДИНИТЕЛЬНАЯ ТКАНЬ

Коллаген. Эластин. Протеогликаны

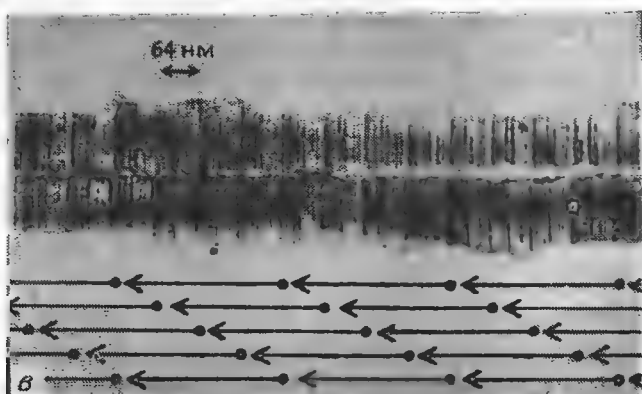
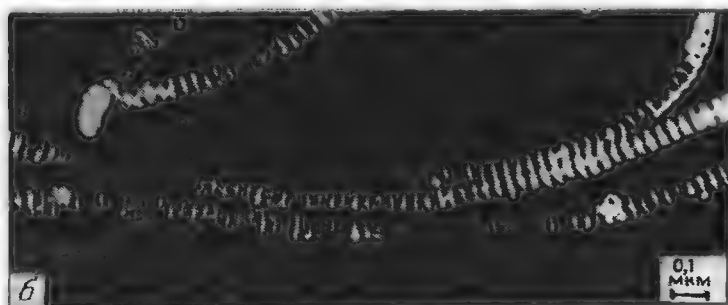
Соединительная ткань распределена по всему телу, она входит в состав хрящей, сухожилий, связок, матрикса костей, она находится в области почечной лоханки, мочеточников, мочеиспускательного канала, она «подстилат» кожу, служит для фиксации кровеносных сосудов; она же составляет основу межклеточного связывающего вещества в паренхиматозных органах, таких, как печень, и в мышцах. Механическая и поддерживающая функция соединительной ткани обеспечивается внеклеточными нерастворимыми нитями, которые образованы высокополимерными соединениями, погруженными в матрикс, называемый *основным веществом*. В число клеток соединительной ткани, ответственных за синтез как нерастворимых нитей, так и растворимого матрикса, входят не только хондроциты и фибробласты, но также и макрофаги, тучные клетки и в меньшей мере другие, часто недифференцированные типы клеток.

38.1. Коллаген

Нерастворимые нити соединительной ткани состоят из коллагена — самого распространенного белка организма человека. Он составляет от 25 до 33% общего количества белка и, следовательно, около 6% массы тела. Состав коллагена замечателен в том отношении, что треть его аминокислотных остатков представлена глицином; на долю пролина в сумме с 3- и 4-оксипролином приходится 21% остатков, а на долю аланина — 11%. Коллагены — одни из немногих белков, содержащих оксипролины и 5-оксилизин (табл. 38.1).

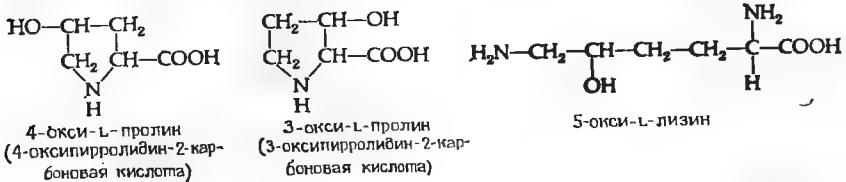
38.1.1. Структура

Изучение соединительной ткани с помощью электронного микроскопа показало присутствие в ней *коллагеновых* волокон, которые построены из фибрилл (рис. 38.1). Фибриллы имеют форму



цилиндра диаметром от 5 до 200 нм (в зависимости от источника выделения); при большем разрешении обнаруживается, что фибриллы имеют характерную рифленую структуру (рис. 38.1). Организация фибрилл в волокнах в разных тканях различна. Коллагеновые волокна сухожилий и кожи образованы связками параллельных фибрилл, в то время как фибриллы в заживающей ране агрегированы весьма хаотично. В роговице и стекловидном теле обнаруживаются узкие полосы строго ориентированных фибрилл, что обеспечивает минимальное рассеяние и максимальное пропускание падающего света.

При экстракции кожи очень молодых животных холодными солевыми растворами или же при длительной экстракции нерастворимого коллагена разведенной кислотой получают раствор образующих коллагеновые фибриллы единиц, называемых *тропоколлагенами*. Хотя тропоколлагены, выделенные из разных источников, несколько отличаются по составу (табл. 38.1), однако все они обогащены глицином и содержат 5-оксилизин (Hyl) и оксиминнокислоту 4-оксипролин (Hyp).



Некоторые коллагены содержат также 3-оксипролин, но значительно меньше, чем 4-оксипролина (табл. 38.1).

Молекулы тропоколлагена ($M \sim 300\,000$) имеют толщину около 1,5 нм и длину 300 нм. Они образованы тремя субъединицами,

Рис. 38.1. *а* — сканирующая электронно-микроскопическая фотография коллагена из кожи крыс. Видны многочисленные фибриллы внутри нити [Forrester J. C., Hunt T. K., Hayes T. L., Pease R. F. W., Nature, 221, 374 (1969)]; *б* — электронно-микроскопическая фотография коллагенового волокна при высоком разрешении; видна типичная рифленая структура с повторяющейся единицей размером 640 Å, образованной одним относительно толстым и одним относительно тонким участком [Taub W. A., Piez K. A., Adv. Protein Chem., 25, 328 (1971)]; *в* — электронно-микроскопическая фотография коллагеновой молекулы при низком разрешении. Обработка фосфовольфрамом. Стрелки на диаграмме показывают длину одной тропоколлагеновой молекулы, которая, как предполагается, простирается на четыре повторяющихся (640 Å)-периода. Все молекулы расположены параллельно стрелке, указывающей направление от С- к N-концу. Полагают, что наблюдаемый в электронном микроскопе повторяющийся период является результатом упорядоченного расположения цепей с «отставанием» на четверть длины [Dickerson R. E., Geis I., The Structure and Action of Proteins, p. 41, Harper and Row Publ., N.-Y., 1969].

Таблица 38.1

Аминокислотный состав коллагена, эластина и белка эмали

Аминокислота	Коллаген кожи человека, число остатков на 1000			Эластин, число остатков на молекулу с $M 74\ 000^a$		Белок эмали зуба эмбрионов свиней, число остатков на 1000
	суммарный	$\alpha 1$	$\alpha 2$	растворимый	зрелый	
Глицин	330	333	337	287	269	49
Пролин	123	135	120	92	91	271
3-Оксипролин	1	1	1	—	—	0
4-Оксипролин	93	91	82	9	10	0
Аланин	110	115	105	203	191	24
Аспарагиновая кислота	45	43	47	3	10	29
Глутаминовая кислота	73	77	63	15	21	185
Серин	36	37	35	10	12	46
Треонин	18	17	19	13	13	37
Валин	24	21	33	116	103	37
Метионин	6	5	5	0	2	47
Изолейцин	10	7	14	14	17	32
Лейцин	24	20	30	40	47	94
Лизин	27	30	22	38	7	11
5-Оксилизин	6	4	8	0	0	2
Гистидин	5	3	10	0	1	72
Аргинин	51	50	51	4	8	6
Фенилаланин	12	12	12	23	27	26
Тирозин	3	2	5	14	15	22
Цистеин	0	0	0	0	0	0
Десмозин и изодесмозин ($1/4$ молекулы)	—	—	—	0	10	

^a Растворимый в солевых растворах эластин был выделен из аорты молодых свиней с недостатком меди; зрелый эластин — из тканей нормальных взрослых животных. В зрелом эластине имеются, по-видимому, примеси небольшого количества других белков, на что указывает присутствие метионина и гистидина.

каждая из которых представляет собой полипептидную цепь, содержащую примерно 1000 аминокислот. Молекулы тропоколлагена относятся к числу наиболее асимметричных молекул, когда-либо выделенных из естественных источников. Отдельная цепь представляет собой плотную левозакрученную спираль, содержащую 3 аминокислотных остатка на виток, а три цепи образуют струк-

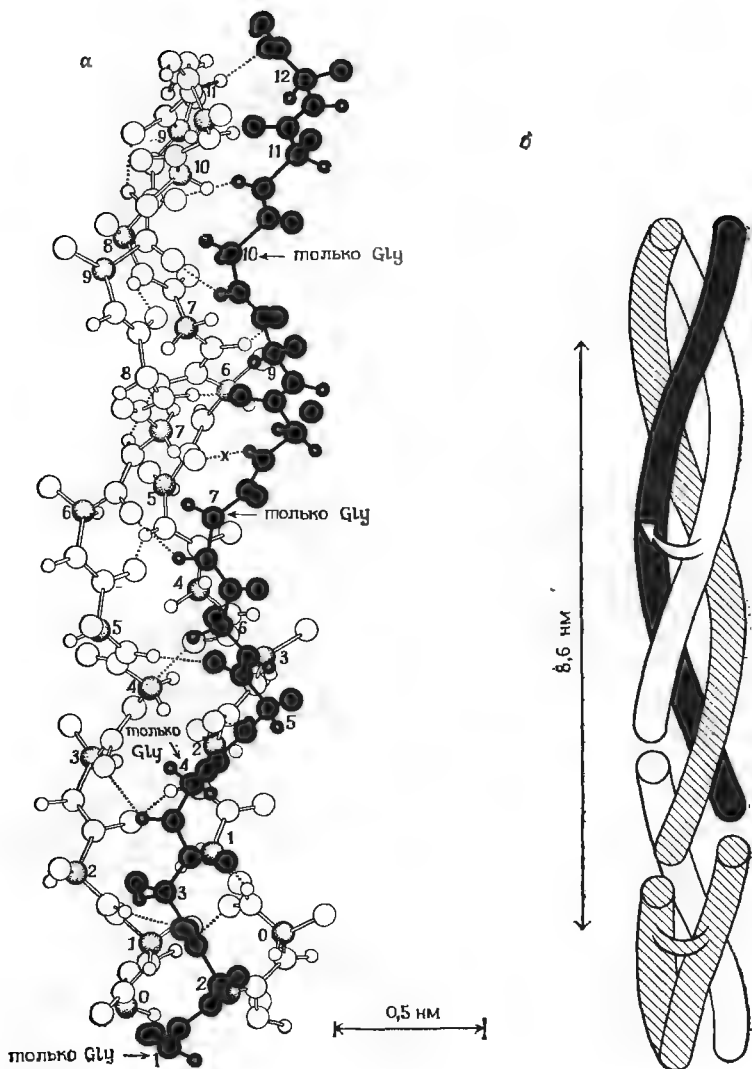


Рис. 38.2. Модель спиральной структуры тропоколлагена, показывающая: *а* — взаимное расположение атомов в левозакрученной единичной спиральной цепи [Dickerson R. E., Geis I., *The Structure and Action of Proteins*, p. 42, Harper and Row, New York, 1969]; *б* — предполагаемый правозакрученный поворот с повторяющимся периодом в 8,6 нм, образуемый тремя цепями тропоколлагена; трубки обозначают пептидные цепи. Взаиморасположение трех цепей, нековалентно стабилизированное водородными связями $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$, образованными группами соседних цепей, показано на рисунке *а* пунктирными линиями. α -Углеродные атомы глицина погружены в участки молекулы, в которых не могут разместиться объемные R-группы других аминокислот. Показан только один сегмент структуры коллагена. На рисунке *б* показано соединение конец к концу молекул тропоколлагена. Изогнутая стрелка означает ковалентную поперечную сшивку между двумя цепями.

туру, похожую на кабель, слегка закрученную в правую спираль, как это показано на рис. 38.2.

Уникальная структура тропоколлагена обусловлена высоким содержанием в нем глицина и иминокислот. Пирролидиновые кольца аминокислот имеют особые стереохимические свойства, которые ограничивают гибкость цепи и способствуют формированию вторичной структуры в виде трехцепочечных спиралей. Эта компактная трехцепочечная структура оказывается возможной также потому, что каждый третий остаток в последовательности цепи тропоколлагена представлен глицином, α -углеродный атом которого погружен внутрь молекулы, где R-группа любой другой аминокислоты разместиться не может (рис. 38.2). Хотя коллагены из различных источников отличаются по составу, во всех случаях при анализе больших полипептидных фрагментов в каждом третьем положении цепи обнаруживается глицин. Три цепи стабилизируются водородными связями между $\text{C}=\text{O}\dots\text{NH}$ -группами пептидных связей соседних цепей. В тропоколлагене в отличие от глобулярных белков R-группы всех аминокислот находятся на внешней стороне молекулы и мало участвуют в стабилизации структуры, хотя они, вероятно, участвуют в межмолекулярном взаимодействии при образовании фибрилл и волокон.

Найдены по крайней мере четыре типа коллагенов, характерных для определенных тканей и различающихся аминокислотным составом образующих их молекул тропоколлагена. Различные типы коллагенов и некоторые их свойства приведены в табл. 38.2. Коллаген типа I содержит две различные цепи, обозначаемые $\alpha 1(I)$ и $\alpha 2$; формула его субъединичной структуры — $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$. Другие три типа коллагенов содержат по три идентичные цепи, обозначае-

Таблица 38.2

Типы коллагенов и некоторые их свойства^a

Тип	Ткань	Тип цепи	Характерные свойства
I	Кожа, кости, сухожилия	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$	<10 остатков Hyl на цепь; низкое содержание углеводов
II	Хрящ	$[\alpha 1(II)]_3$	>10 остатков Hyl на цепь; 10% углеводов
III	Кожа эмбриона, стенки кровеносных сосудов	$[\alpha 1(III)]_3$	Высокое содержание Hур в Gly; низкое содержание углеводов; содержит Cys
IV	Соединительная мембрана	$[\alpha 1(IV)]_3$	Высокое содержание 3-Нур; >20 остатков Hyl на цепь; низкое содержание Ala

^a По данным: Martin G. R., Byers P. H., Piez K. A., Adv. Enzymol., 42, 167 (1975).

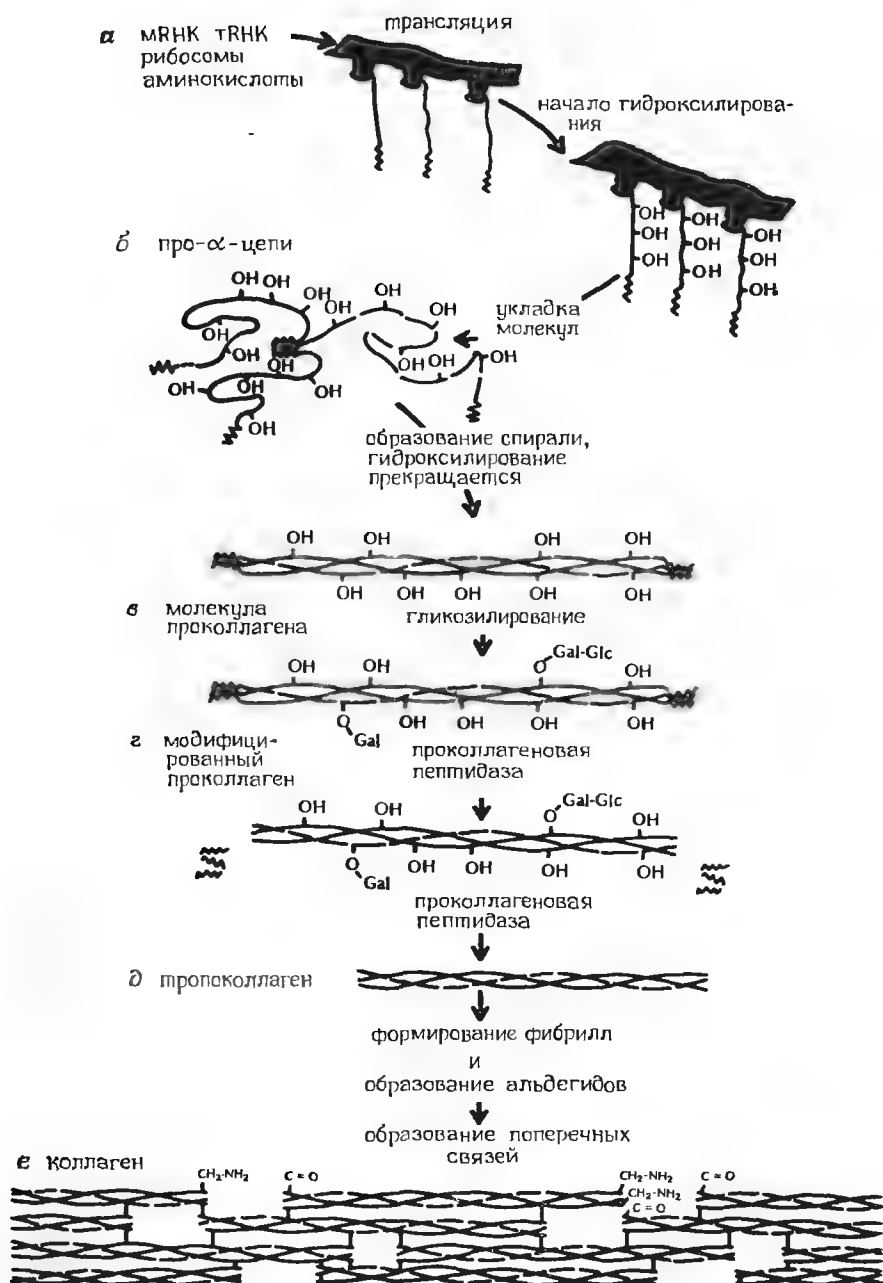
мые $\alpha 1(II)$, $\alpha 1(III)$ и $\alpha 1(IV)$. Имеется некоторая аналогия в структуре этих пяти типов цепей (в частности, наличие глицина в каждом третьем положении, за исключением областей, расположенных близко к N- и C-концам).

Фибриллы коллагена образованы молекулами тропоколлагена, соединенными конец к концу и бок о бок. Параллельные цепи тропоколлагеновой фибриллы уложены, по-видимому, так, что начало молекул в соседних цепях смещено на четверть длины цепи (рис. 38.1). Такое расположение позволяет объяснить наличие наблюдающихся в электронном микроскопе повторяющихся структур с периодичностью около 64 нм; оно обеспечивает перекрывание, необходимое для взаимодействия N-концевого участка одной молекулы тропоколлагена с C-концевым участком другой молекулы (рис. 38.2). В коллагене из эмбрионов новорожденных или молодых животных взаимодействие в перекрывающихся участках осуществляется, по-видимому, в основном за счет нековалентных связей; это согласуется с тем, что указанные коллагены хорошо растворяются в водных растворах.

Если нерастворимые коллагены экстрагировать кипящей водой, они частично солибилизируются, образуя растворы *желатин*ы, которые содержат тропоколлагеновые цепи и их фрагменты; при охлаждении таких растворов образуется гель. При нагревании раствора очищенного коллагена наблюдается резкий структурный переход в узком температурном интервале, который обусловлен плавлением трехцепочечной структуры. При охлаждении трехцепочечная структура в некоторой мере восстанавливается, образуя раствор частично ренатурированного коллагена с высоким содержанием спиральных структур.

38.1.2. Биосинтез

Коллаген синтезируется в виде высокомолекулярного предшественника, называемого *проколлагеном*, который имеет добавочные последовательности у N- и C-концов всех трех цепей тропоколлагена. Как показано на рис. 38.3, про- $\alpha 1$ - и про- $\alpha 2$ -цепи коллагена типа I синтезируются на полисомах, где и происходит в основном гидроксирование остатков пролина и лизина (см. ниже). Про- α -цепи значительно длиннее, чем α -цепи тропоколлагена; дополнительный фрагмент на N-конце имеет молекулярную массу около 20 000, а соответствующий фрагмент на C-конце — около 35 000. Дополнительные фрагменты не образуют обычную трехцепочечную спираль, а объединяясь друг с другом, формируют глобулярные домены, структура которых, по данным электронной микроскопии, совершенно не похожа на уникальную линейную структуру, образуемую молекулами тропоколлагена. Дополнительные N-концевые фрагменты содержат цистеин; в их составе имеются также и ко-



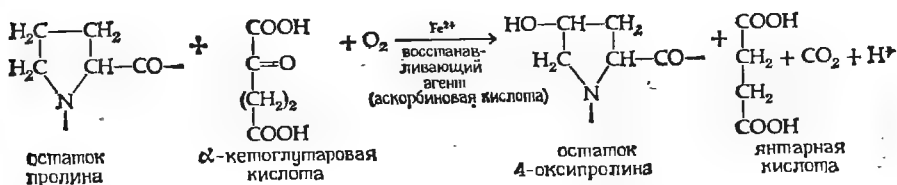
роткие коллагеноподобные участки с повторяющейся последовательностью Gly-Pro-Hyp. Межцепочечные дисульфидные связи имеют только С-концевые домены. Образование дисульфидных связей и появление трехцепочечной спирали согласовано во времени; это позволяет предполагать, что домены способствуют укладке цепей и ускоряют образование коллагеновой спирали. Интактный проколлаген секретируется из клетки в составе везикул, образующихся в аппарате Гольджи; процессинг молекул проколлагена происходит вне клетки под действием протеолитических ферментов, удаляющих оба домена, в результате образуется тропоколлаген. Последние данные позволяют предполагать, что вначале так называемая *N-концевая проколлагеновая пептидаза* удаляет N-концевой фрагмент, в результате чего образуется измененный проколлаген. Затем от измененного проколлагена отщепляется С-концевой фрагмент под действием *С-концевой проколлагеновой пептидазы*. Таким образом, превращение проколлагена в коллаген осуществляется, по-видимому, двумя проколлагеновыми пептидазами. Это согласуется с данными о том, что при *дерматоспораксисе* (болезни крупного рогатого скота, при которой наблюдаются привычные вывихи суставов) и при соответствующей болезни человека (*синдром Элера — Данло*, тип VII) происходит снижение активности проколлагеновой пептидазы, удаляющей N-концевой домен, и в тканях накапливается производное проколлагена, не имеющее С-концевого домена. Предполагается, что N-концевые домены инициируют образование тропоколлагеновой спирали, а С-концевые домены участвуют в образовании внеклеточных фибрилл.

Как показано на рис. 38.3, цепи проколлагена и тропоколлагена претерпевают ряд посттрансляционных модификаций, которые весьма важны для формирования необычной структуры коллагена. Оксипролин и оксилизин оказываются в молекуле проколлагена не в результате процесса биосинтеза. Они образуются при гидроксипро-

Рис. 38.3. Предполагаемый механизм биосинтеза коллагена. мРНК для каждой про- α -цепи моноистронна и транслируется на связанных с мембраной рибосомах (а). Гидроксилирование некоторых пролиновых и лизиновых остатков начинается уже на растущих цепях. После того как полностью синтезированная цепь (б) высвобождается из рибосом, начинается формирование спиральных структур молекул тропоколлагена. Полагают, что формирование спиральных структур инициируется взаимодействием глобулярных доменов, расположенных на С- и N-концах цепи (на рисунке условно показаны только на N-конце). Гидроксилирование прекращается, когда молекулы проколлагена (в) объединяются и начинается гликозилирование (г). После секреции из клетки N-концевой, а затем и С-концевой домены отщепляются пептидазами проколлагена с образованием тропоколлагена (д), последний образует фибриллы; после образования поперечных сшивок формируется зрелый коллаген (е). [Martin G. R., Byers P. H., Pies K. A., Adv. Enzymol., 42, 168 (1975).]

лировании пролина и лизина, которое начинается в период трансляции коллагеновой мРНК на рибосомах еще до освобождения полипептидов; этот процесс заканчивается после того, как образуется трехспиральная структура.

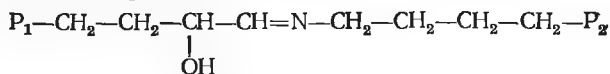
Пролингидроксилаза — оксигеназа со смешанной функцией, связанная с мембранами микросом, — осуществляет гидроксилирование остатков пролина с образованием остатков 4-оксипролина (разд. 13.6.4), как в растущих цепях про- α -коллагена, так и в синтетических полимерах, имеющих структуру (X-Pro-Gly) $_n$, где X может быть любой аминокислотой (кроме глицина):



CO₂ образуется из α -карбоксильной группы α -кетоглутарата; один атом O₂ включается в оксипролин, другой — в сукцинат, а замещаемый атом водорода в положении C-4 пролина освобождается в виде протона. Сходная оксигеназа, *лизингидроксилаза*, функционирующая при участии тех же кофакторов, гидроксилирует в коллагене остатки лизина. Спирализованный полимер (Pro-Pro-Gly) $_n$, где $n = (5-10)$, значительно менее стабилен к тепловой денатурации, чем сходный полимер с последовательностью (Pro-Hyp-Gly) $_n$. Установлено, что в ряду коллагенов низших позвоночных, которые содержат меньше оксипролина, чем коллагены млекопитающих, наблюдается хорошее соответствие между температурой денатурации и содержанием оксипролина. Следовательно, OH-группа оксипролина, участвующая в образовании водородных связей и поперечных сшивок, способствует стабилизации трехцепочечной спирали проколлагена.

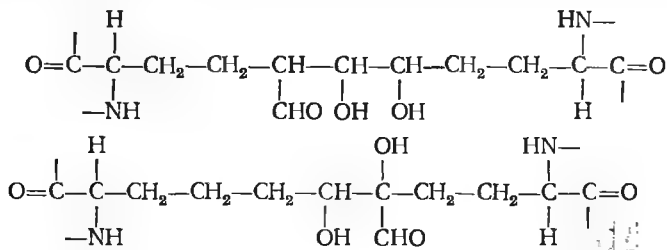
После завершения гидроксилирования при участии специфических нуклеотид-сахар-гликозилтрансфераз в состав молекулы проколлагена вводятся углеводные группы; галактоза или галактозилглюкоза образуют O-гликозидную связь с 5-OH-группой оксилизина. Дисахаридная простетическая группа имеет структуру Glc($\alpha 1 \rightarrow 2$)Gal- β -Hyl. Роль углеводных групп неясна; известно, однако, что при редкой наследственной болезни, характеризующейся дефицитом лизингидроксилазы (*синдром Элера — Данло*, тип VI), содержание оксилизина и углеводов в образующемся коллагене понижено; весьма возможно, что это и является причиной ухудшения механических свойств кожи и связок у людей с этим заболеванием.

При формировании коллагена после образования тримеров трипоколлагена и их объединения в фибриллы (рис. 38.3) между α -цепями образуются поперечные ковалентные связи. Определенные остатки лизина и оксилизина в различных цепях окисляются медьсодержащей *лизилоксидазой*, которая превращает ε -NH₂-группы в альдегидные, в результате чего образуются остатки *аллизина* и *оксиаллизина*. Именно они могут образовывать поперечные связи, реагируя с остатками лизина и оксилизина, а также друг с другом, с образованием шиффовых оснований и альделей. В полипептидных цепях, обозначенных ниже как R₁ и R₂, шиффовы основания имеют структуру дегидролизиннорлейцина и соответствующего дегидрооксилизиннорлейцина:



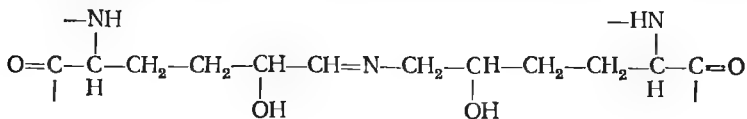
Эти соединения были выделены в восстановленной форме из коллагенов кожи и сухожилий после их обработки боргидридом.

При альдольной конденсации между остатком аллизина одной цепи и остатком оксиаллизина другой могут образоваться два следующих изомера:



Такая поперечно сшитая аминокислота, названная *синдезином*, была выделена после восстановления боргидридом и гидролиза коллагенов из скуловой кости, зубов человека и быка, а также из сухожилий быка.

Продукт альдиминной конденсации оксилизина и оксиаллизина представляет собой дегидрооксилизинноксинорлейцин; он выделен в восстановленной форме из обработанных боргидридом ахилловых сухожилий быка:



Были выделены поперечно связанные ковалентными связями димерные α -цепи; их называют β -цепями. Поперечные сшивки могут быть разорваны тиосемикарбазидом или пеницилламином; при

этом происходит дезагрегация фибрилл без разрушения тройного комплекса. Давно известно, что потребление в пищу душистого горошка (*Lathyrus odoratus*) приводит к *латиризму*, т. е. состоянию, при котором наблюдаются дефекты в развитии скелета; с мочой выделяются необычно большие количества пептидов, содержащих оксипролин. Активным началом гороха является β -аминопропионитрил $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$, ингибитор медьсодержащей аминоксидазы плазмы и лизилоксидазы костной и соединительной тканей. В присутствии этого ингибитора не происходит окисления аминогрупп лизина в альдегидные группы; в результате поперечные сшивки между молекулами тропоколлагена не образуются. Известно также, что у пациентов с редкой наследственной болезнью, называемой *синдромом Элера — Данло, тип V*, наблюдается дефицит лизилоксидазы, а коллагены характеризуются необычно высокой растворимостью; в них снижено содержание альдегидов лизина и оксилизина и соответственно число поперечных сшивок. У больных с другой наследственной болезнью, *cutis laxa* (вялая кожа), также снижено содержание лизилоксидазы; отличие симптомов этого заболевания от симптомов синдрома Элера — Данло, тип V, позволяет предполагать, что имеются тканеспецифические лизилоксидазы.

О регуляции биосинтеза коллагена известно мало; регулирующий механизм функционирует, по-видимому, на одной или нескольких стадиях биосинтетического пути. При редких наследственных заболеваниях человека, *синдроме Элера — Данло, тип IV* и *osteogenesis imperfecta*, наблюдаются нарушения синтеза коллагенов типов III и I соответственно, характер биохимических дефектов при этом неизвестен.

38.2. Эластин

Эластин — второй главный белок соединительной ткани. В отличие от коллагена он не образует при кипячении желатину; как видно из табл. 38.1, его аминокислотный состав отличается от аминокислотного состава коллагена. В то время как коллаген является главным белком белой соединительной ткани, эластин преобладает в желтой. Так, в ахилловом сухожилии человека коллагена содержится примерно в 20 раз больше, чем эластина; в желтой затылочной связке, наоборот, содержание эластина примерно в 5 раз больше, чем коллагена. Как следует из названия, эластин преобладает в эластичных структурах, например таких, как стенки больших кровеносных сосудов. В образовании рубцов, с другой стороны, участвует коллаген.

Эластин можно выделить из суспензии соединительной ткани, подвергая ее мягкой щелочной обработке или нагреванию; при

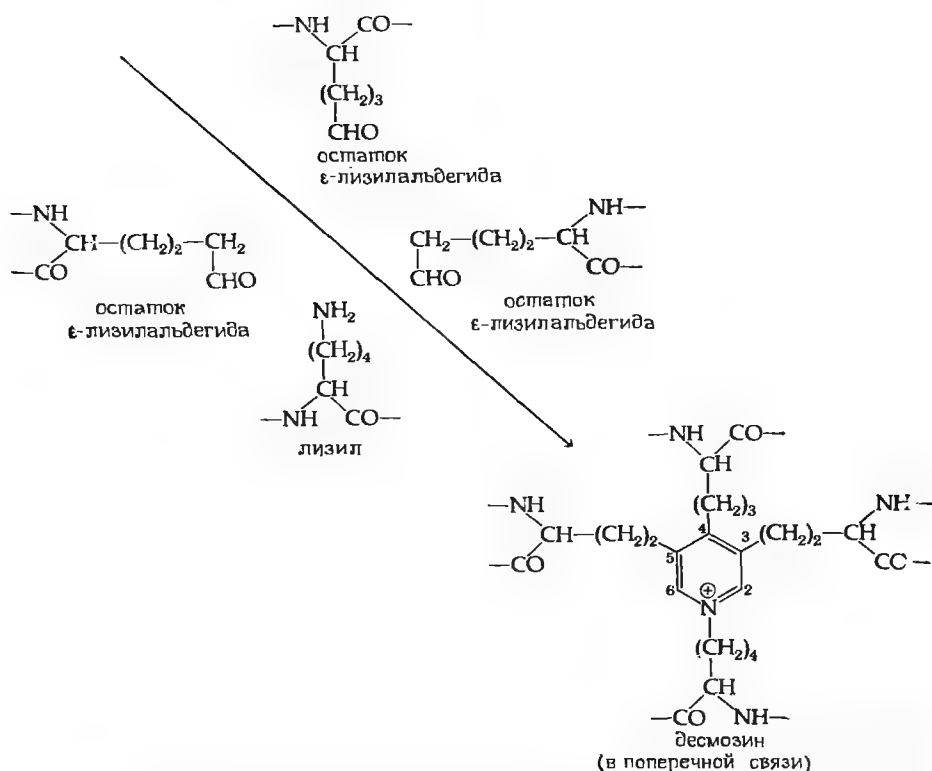


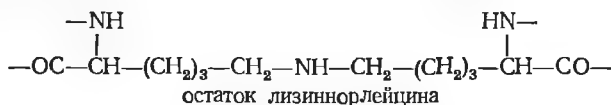
Рис. 38.4. Предполагаемая схема образования десмозина из четырех остатков лизина, три из которых предварительно окисляются до соответствующих ϵ -альдегидов. Изодесмозин образуется сходным путем, при этом боковые цепи находятся в положениях 1, 2, 3 и 5 кольца.

этом происходит растворение коллагенов и протеогликанов и остается почти нерастворимый эластин. Получаемые нити эластина подобны резиновым и имеют выраженный желтый цвет. Эластин можно солиubilизировать при длительном нагревании в 0,25 М щавелевой кислоте, однако получаемый препарат оказывается деградированным. Нативные волокна эластина построены из относительно небольших, почти сферических молекул, соединенных в волокнистые тяжи с помощью жестких поперечных сшивок. Были идентифицированы две формы поперечных сшивок, обе с участием лизина. Из четырех лизиновых остатков образуются соединения, называемые десмозином и изодесмозином. Пространственные ограничения заставляют предполагать, что эти соединения образуются остатками, принадлежащими по крайней мере двум независимым

цепям, однако они могут быть образованы также остатками, находящимися в трех или четырех различных пептидных цепях. Согласно предложенной схеме образования этих соединений (рис. 38.4), три лизиновых остатка вначале окисляются до соответствующих ϵ -альдегидов (аллизиновые остатки), а затем конденсируются с четвертым остатком лизина; при определенных комбинациях образуется либо десмозин, либо изодесмозин.

Об участии десмозина и изодесмозина в поперечных сшивках эластина свидетельствует ряд данных. Данные табл. 38.1 показывают, что в растворимом в солевых растворах предшественнике эластина (тропоэластине, M 74 000), выделенном из тканей свиней, находившихся в условиях недостатка меди, десмозин и изодесмозин отсутствуют, в то время как в эластине из аорты нормальных взрослых свиней содержатся оба эти соединения. В условиях, при которых значительно уменьшается активность аминоксидазы у растущих животных, например при недостатке пиридоксина или меди, в ряде тканей (особенно в аорте) происходит образование дефектного эластина, что проявляется в значительном понижении у этих тканей предела прочности на разрыв; выделенный из этих тканей тропоэластин характеризуется высоким содержанием лизина и низким содержанием (либо отсутствием) десмозина и изодесмозина. При лабириме (см. выше), вызываемом введением β -аминопропионитрила, не происходит образования ни десмозина, ни поперечных сшивок с участием альдегида лизина.

Второй тип поперечных сшивок в эластине образуется с участием лизиннорлейцина. В коллагене шиффовы основания, образованные в реакции аллизинового и лизинового остатков, не восстановлены; в эластине же эти основания находятся в восстановленной форме. В растворимом и зрелом эластине найдено лишь очень незначительное количество оксипролина; оксилизин же вообще отсутствует.



Нити нативного эластина, даже освобожденные от протеогликанов, не перевариваются трипсином или химотрипсином, но медленно гидролизуются пепсином при pH 2. Поджелудочная железа секретирует зимоген *проэластазу* (разд. 8.7.2), которая активируется трипсином с образованием *эластазы*. Последний фермент, являющийся протенназой с широкой специфичностью, гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными группами остатков алифатических аминокислот (разд. 6.1.2.1); этот фермент гидролизует эластин. Для процесса гидролиза эластина эластазой характерна выраженная лаг-фаза; в результате гидролиза нити исчезают и образуются аминокислоты, пептиды и смесь поперечно

сшитых пептидов, имеющих в растворе желтый цвет. Структура эластазы, в том числе последовательность аминокислот в активном центре (разд. 9.3.1), гомологична структуре других панкреатических протеиназ.

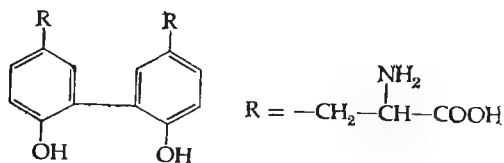
38.3. Другие волокнистые белки

Коллаген и коллагеноподобные белки широко распространены в животном мире; у растений и животных имеются и другие типы волокнистых белков, они часто оказываются локализованными вместе с нерастворимыми внешними и внутренними опорными структурами. В морских диатомеях имеется опорный белок, участвующий вместе с соединениями кремния (SiO_2) в образовании скелетных структур; этот белок имеет необычный состав: он содержит помимо 3- и 4-оксипролина 3,4-диоксипролин, ϵ -N-триметилоксилизин, ϵ -N-триметил-О-фосфооксилизин и некоторые другие аминокислоты неустановленной природы.

Опорные белки некоторых кораллов, губок и медуз содержат 3-бромтирозин, 3,5-дибромтирозин, 3-иодтирозин и 3,5-диодтирозин.

В белке первичной клеточной стенки высших растений, *экстензине*, до 33% всех остатков приходится на долю оксипролина. Этот белок связан с гемицеллюлозой, которая особенно богата галактозой и арабинозой. При гидролизе этого белка неочищенным ферментным препаратом из грибка *Aspergillus niger*, содержащим *целлюлазу* и протеиназы, образуются пептиды, в состав которых входят остатки оксипролина, связанные с арабинозой. Возможно, экстензин является тем веществом, к которому цепи целлюлозы присоединяются с помощью поперечных сшивок, образуемых гемицеллюлозой.

Эластиноподобный белок *ресилин* находится в наружном скелете насекомых, особенно в месте шарнирного присоединения крыльев у летающих насекомых. Этот скелет содержит 86% ресилина и 14% хитина (разд. 2.2.5.3); у пустынной саранчи в состав такой скелетной структуры входит также волокнистый белок. Ресилин нерастворим как в обычных растворителях, так и в растворах мочевины или солей гуанидина даже при 140°C. В белке имеются ковалентные поперечные сшивки, образованные тирозиновыми остатками за счет углерод-углеродных связей, находящихся в *орто*-положениях по отношению к фенольным группам, как это показано ниже на примере структуры дитирозина:



В белке имеются также тритирозиновые структуры. Дитирозиновая структура напоминает тиминовые димеры в ДНК, образующиеся при облучении ее ультрафиолетовым светом (разд. 25.3.3).

Ресилин, так же как эластин, обладает резиноподобными свойствами, однако в его составе нет десмозина и изодесмозина. Ресилин обогащен глицином и аланином, на долю которых приходится примерно половина остатков, содержит мало гистидина и лизина, совсем не содержит оксипролина и серусодержащих аминокислот; в этом отношении ресилин сходен с фибрином шелка.

Таблица 38.3
Гликозаминогликаны и структура их повторяющихся углеводных единиц

Наименование	Компоненты повторяющейся дисахаридной единицы	Связи и последовательность гетерополисахаридных групп
Гликуроновая кислота	D-Гликуроновая кислота (GlcUA), N-ацетил-D-глюкозамин (GlcNAc)	...GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GlcNAc ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GlcNAc ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Хондритин-4-сульфат (хондроитинсульфат А)	D-Гликуроновая кислота (GlcUA), N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат (GlcNAc-4S)	...GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNAc-4S ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNAc-4S ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Хондритин-6-сульфат (хондроитинсульфат С)	D-Гликуроновая кислота (GlcUA), N-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат (GalNAc-6S)	...GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNAc-6S ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNAc-6S ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Дерматансульфат ^а (хондроитинсульфат В)	L-Идуоновая кислота (IdUA), N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат (GalNAc-4S)	...IdUA ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNAc-4S ($\beta 1 \rightarrow 4$) IdUA ($\alpha 1 \rightarrow 3$) GalNAc-4S ($\beta 1 \rightarrow 4$) ...
Кератансульфаты I и II	D-Галактоза (Gal), N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат (GlcNAc-6S)	...Gal ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcNAc-6S ($\beta 1 \rightarrow 3$) Gal ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcNAc-6S ($\beta 1 \rightarrow 3$) ...
Гепарансульфат ^б и гепарин	D-Гликуронил-2-сульфат (GlcUA-2S), N-ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат (GlcNAc-6S)	...IdUA-2S ($\alpha 1 \rightarrow 4$) GlcNAc-6S ($\alpha 1 \rightarrow 3$) GlcUA-2S ($\beta 1 \rightarrow 4$) GlcNAc-6S ($\alpha 1 \rightarrow 4$) ...

^а Может содержать также глюкуроновую кислоту.

^б Может содержать также N-сульфопроизводные глюкозамина (вместо N-ацетилглюкозамина) и различные количества идуроновой и глюкуроновой кислот.

38.4. Протеогликаны

38.4.1. Структура

Протеогликаны образуют основное вещество внеклеточного матрикса соединительной ткани и могут составлять до 30% сухой массы ткани. Это полианионные вещества большой молекулярной массы, которые содержат большое число различных гетерополисахаридных боковых цепей, ковалентно связанных с полипептидным остовом. В отличие от простых гликопротеидов, которые содержат только несколько процентов углеводов (по массе), протеогликаны могут содержать до 95% (и более) углеводов. Более того, по свойствам они более сходны с полисахаридами, чем с белками. Полисахаридные группы протеогликанов можно получить с хорошим выходом после обработки протеолитическими ферментами.

Таблица 38,4

Распределение гликозаминогликанов в различных тканях^а

Ткань	Гиалуроно- вая кисло- та	Хондроитинсульфат			Кератансульфат		Гепари- н
		А	В	С	I	II	
Кожа	+		+				
Хрящ	+	+		+		+	
Сухожилия			+	+			
Связки			+				
Пуповина	+		+	+			
Стекловидное тело	+						
Синовиальная жидкость	+						
Клапаны сердца	+		+				
Межпозвоночные диски				+		+	
Кость		+				+	
Роговица		+			+		
Печень							+
Легкие							+
Стенки артерий							+
Эмбриональный хрящ	+	+		+			
Тучные клетки							+

^а Плюс означает обнаружение рассматриваемого полисахарида в данной ткани. Отсутствие знака «+» не обязательно свидетельствует о полном отсутствии других полисахаридов, помимо тех, которые указаны; если, однако, они имеются, то в очень малых концентрациях.

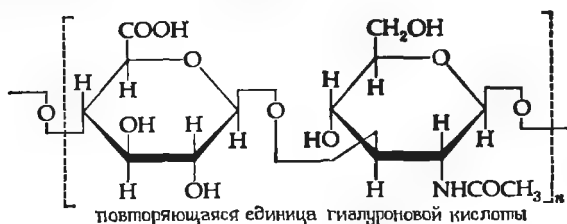
тами. Эти группы вначале назывались мукополисахаридами, но теперь предпочитают термин *гликозаминогликаны*, так как все они содержат глюкозамин или галактозамин.

Различают шесть основных классов гликозаминогликанов; их названия и некоторые из характерных структурных свойств приведены в табл. 38.3.

Каждый из гликозаминогликанов содержит характерную для него повторяющуюся дисахаридную единицу (табл. 38.3); во всех случаях (кроме кератансульфатов) эта единица содержит либо глюкуроновую, либо идуроновую кислоту. Все гликозаминогликаны, за исключением гиалуроновой кислоты, содержат остатки моносахаридов с О- или N-сульфатной группой. Гликозаминогликаны значительно различаются по размерам, и их молекулярные массы находятся в пределах от $\sim 10^4$ для гепарина до $\sim 10^7$ для гиалуроновой кислоты. Выделенные индивидуальные гликозаминогликаны могут содержать смесь цепей различной длины. В некоторых протеогликанах имеются небольшие количества сахаров, отличающихся от тех, которые входят в состав повторяющихся дисахаридных единиц; они участвуют в связывании полисахаридных цепей с пептидной цепью. Данные о распределении гликозаминогликанов в различных тканях приведены в табл. 38.4.

38.4.1.1. Гиалуроновая кислота

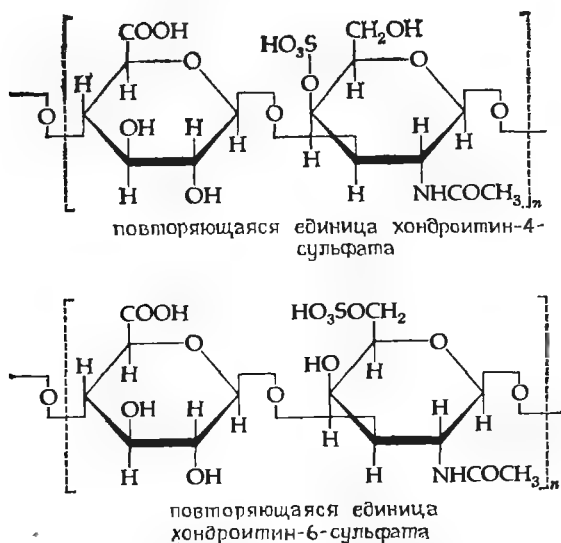
Повторяющаяся дисахаридная единица этого гликозаминогликана имеет следующую структуру:



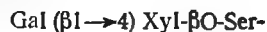
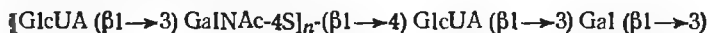
Содержание белка в гиалуроновой кислоте определить довольно трудно, так как в большинстве препаратов содержится не более 1—2 масс. % белка. Во время выделения гиалуроновая кислота может быть деградирована; гиалуроновая кислота, выделенная из хряща шадящими методами, имеет молекулярную массу в пределах от 10^5 до 10^7 . Во многих тканях гиалуроновая кислота находится в небольших количествах, однако она играет важную структурную роль в образовании агрегатов протеогликанов (разд. 38.4.3).

38.4.1.2. Хондроитинсульфаты

Два широко распространенных гликозаминогликана, хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат, различаются только по положению сульфатного эфира — по 4- или 6-гидроксилу N-ацетил-галактозамина соответственно:



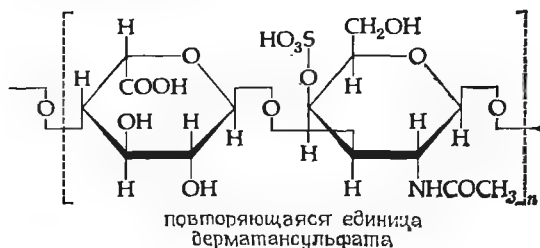
Препараты хондроитинсульфатов обычно имеют молекулярную массу в пределах $1 \cdot 10^4$ — $6 \cdot 10^4$; большинство препаратов являются полидисперсными. Препараты, выделенные из различных тканей, часто имеют различную степень сульфатирования (табл. 38.4). В тканях может находиться либо хондроитин-4-сульфат, либо хондроитин-6-сульфат, либо их смесь. Цепь из повторяющихся дисахаридных единиц ковалентно связана с серином полипептидного остова; при этом вставочным фрагментом является трисахарид галактозил-галактозил-ксилоза; это показано ниже на примере хондроитин-4-сульфата:



Важную составную часть агрегатов в основном веществе хряща образуют хондроитинсульфаты, связанные с большой полипептидной цепью (разд. 38.4.3).

38.4.1.3. Дерматансульфаты

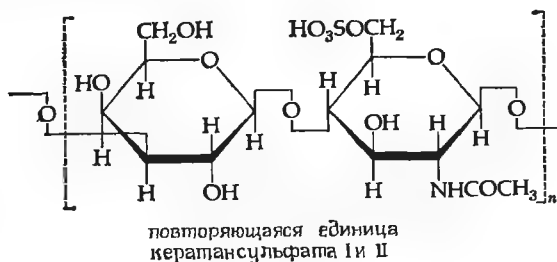
Эти гликозаминогликаны в отличие от хондроитинсульфатов содержат L-идуроновую кислоту и имеют следующую повторяющуюся дисахаридную единицу:



В повторяющейся единице обнаружены также небольшие количества глюкуроновой кислоты, заменяющей идуроновую кислоту. Эти гликозаминогликаны связаны с полипептидным остовом так же, как хондроитинсульфаты.

38.4.1.4. Кератансульфаты

Кератансульфаты I и II содержат следующую повторяющуюся дисахаридную единицу:

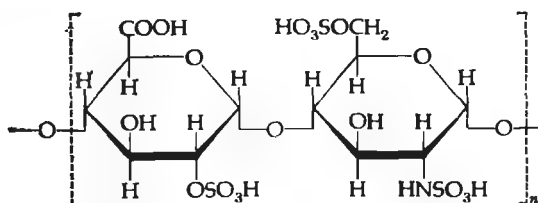


Они, однако, отличаются друг от друга по суммарному содержанию углеводов и находятся в разных тканях. Кератансульфат I, выделенный из роговицы глаза, содержит также фукозу, сиаловую кислоту и маннозу. Его олигосахаридная цепь из повторяющихся единиц связана с полипептидным остовом, так же как и у сывороточных гликопротеидов (гл. 15). N-ацетилглюкозаминил-аспарагинильной связью, однако еще не установлен характер связи между повторяющейся дисахаридной единицей и N-ацетилглюкозаминном. Кератансульфат II, выделенный из хряща и костей, помимо сахаров, которые входят в состав дисахаридной единицы, содержит также N-ацетилгалактозамин, фукозу, сиаловую кислоту и ман-

нозу. Олигосахаридная цепь кератансульфата II присоединена к белку, по-видимому, через N-ацетилгалактозамин, образующий O-гликозидную связь с серином или треонином. Следует отметить, что кератансульфаты часто присоединены к той же полипептидной цепи, что и хондроитинсульфаты, и участвуют в образовании агрегатов основного вещества хряща (разд. 38.4.3).

38.4.1.5. Гепарин и гепарансульфат

Гепарин обнаруживается на поверхности многих клеток; он является, однако, внутриклеточным компонентом тучных клеток. Его повторяющаяся дисахаридная единица имеет следующую структуру:



повторяющаяся единица гепарина

Некоторая часть глюкозаминовых остатков содержит N-ацетильные, а не N-сульфатные группы. Гепарансульфат содержит аналогичную дисахаридную единицу, но имеет больше N-ацетильных групп, меньше N-сульфатных групп и характеризуется меньшей степенью O-сульфатирования. Кроме того, так же как и дерматансульфаты, эти гликозаминогликаны содержат некоторое количество L-идуроновой кислоты вместо D-глюкуроновой. Олигосахаридная часть гепарина и гепарансульфата присоединена к белку через остаток ксилозы так же, как это имеет место и в хондроитинсульфатах. Важная роль гепарина как антикоагулянта обсуждалась в гл. 30.

38.4.2. Биосинтез

Каждый из уникальных олигосахаридных фрагментов протеогликанов синтезируется в результате последовательного действия ряда гликозилтрансфераз (гл. 15); эти ферменты катализируют перенос моносахарида с нуклеотид-сахара на соответствующий акцептор, которым может быть или другой сахар, или остаток аминокислоты в полипептиде. Олигосахаридная часть увеличивается ступенчато, каждый раз на один остаток, причем каждый

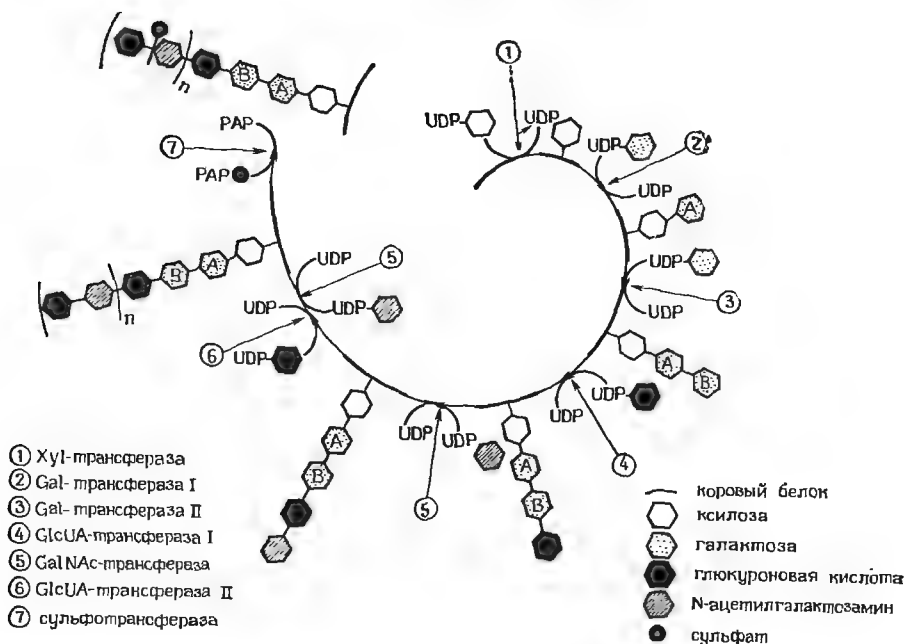


Рис. 38.5. Биосинтез хондроитинсульфата. Синтез начинается переисосом ксилозы от UDP-ксилозы на специфичный остаток серина полипептидной цепи (стадия 1). Затем на стадиях 2 и 3 две различные галактозилтрансферазы присоединяют две галактозные группы, используя в качестве донора UDP-галактозу; одна галактозилтрансфераза образует β -1,3-, а другая — β -1,4-гликозидную связь. Для осуществления стадии 4 требуется UDP-глюкуроонат-трансфераза (отличная от той, которая функционирует на стадии 6); дисахаридная повторяющаяся единица присоединяется в результате последовательного действия двух трансфераз на стадиях 5 и 6. По мере роста цепи происходит сульфатирование с использованием в качестве донора 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (PAP) (стадия 7). [Rodén L., p. 401, in W. N. Fishman, ed., *Metabolic Conjugation and Metabolic Hydrolysis*, vol. II, Acad. Press, Inc., New York, 1970.]

последующий сахар присоединяется к нередуцирующему концу предыдущего. На рис. 38.5 представлена схема такого процесса на примере биосинтеза хондроитинсульфата. В этом процессе участвуют шесть различных гликозилтрансфераз и одна сульфотрансфераза. Примечательной является строгая субстратная специфичность трансфераз; так, для включения в растущую цепь двух галактозных остатков требуются две независимые UDP-галактозилтрансферазы. Считают, что гликозилирование происходит в аппарате Гольджи секреторных клеток, таких, как хондроциты хряща. После освобождения из рибосом полипептидная цепь протеогликана переходит по каналам эндоплазматического ретикулула в

аппарат Гольджи, где связанные с мембранами трансферазы начинают последовательный синтез олигосахаридных групп. Сульфатирование, очевидно, происходит во время роста цепи, в качестве донора выступает 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (разд. 20.4.1); степень сульфатирования может служить сигналом к окончанию синтеза. Полностью синтезированные молекулы поступают из аппарата Гольджи в область плазматической мембраны клетки и затем секретируются. Имеющиеся в настоящее время данные не дают основания постулировать наличие особого механизма регуляции синтеза протеогликанов; синтез различных протеогликанов обусловлен строгой субстратной специфичностью ферментов, функционирующих в данной клетке. Связанный с аспарагином углевод имеется, по-видимому, только в кератансульфатах, и в биосинтезе этих веществ, как предполагают, принимают участие долихолфосфатзависимые трансферазы (гл. 15).

В синтезе других гликозаминогликанов должны участвовать также другие трансферазы и *эпимераза*, катализирующая превращение остатков D-глюкуроновой кислоты в остатки L-идуриновой кислоты. Вначале в повторяющуюся дисахаридную единицу гликозаминогликанов, например дерматансульфата, включается глюкуроновая кислота, и после того как полимер достигает соответствующей длины, D-глюкуроновая кислота эпимеризуется в L-идуриновую кислоту.

38.4.3. Протеогликановые агрегаты

При соответствующих условиях экстракции хрящевой ткани можно выделить смесь протеогликанов и коллагена, которые затем можно разделить с помощью ультрацентрифугирования. Фракцию протеогликанов, называемую *протеогликановыми агрегатами*, можно разделить (с помощью ультрацентрифугирования в градиенте плотности CsCl) на фракции гиалуроновой кислоты, дезагрегированных протеогликанов (так называемых *протеогликановых субъединиц*) и низкомолекулярных белков. Стабильные протеогликановые агрегаты можно реконструировать только при объединении всех трех фракций. Исследование протеогликановых агрегатов и трех составляющих их компонентов показало, что молекулярная масса агрегатов находится в пределах $(30-210) \cdot 10^6$. Гиалуроновая кислота [$M(\sim 0,2-2) \cdot 10^6$] и протеогликановые субъединицы [$M(2-5) \cdot 10^6$] также полидисперсны, причем величина молекулярной массы часто зависит от источника выделения. Низкомолекулярная фракция содержит 2 различных белка, называемых *связывающими белками* ($M \sim 40\,000$ и $65\,000$). Основную массу агрегатов составляют субъединицы протеогликанов; на долю гиалуроновой кислоты и связывающих белков приходится только около

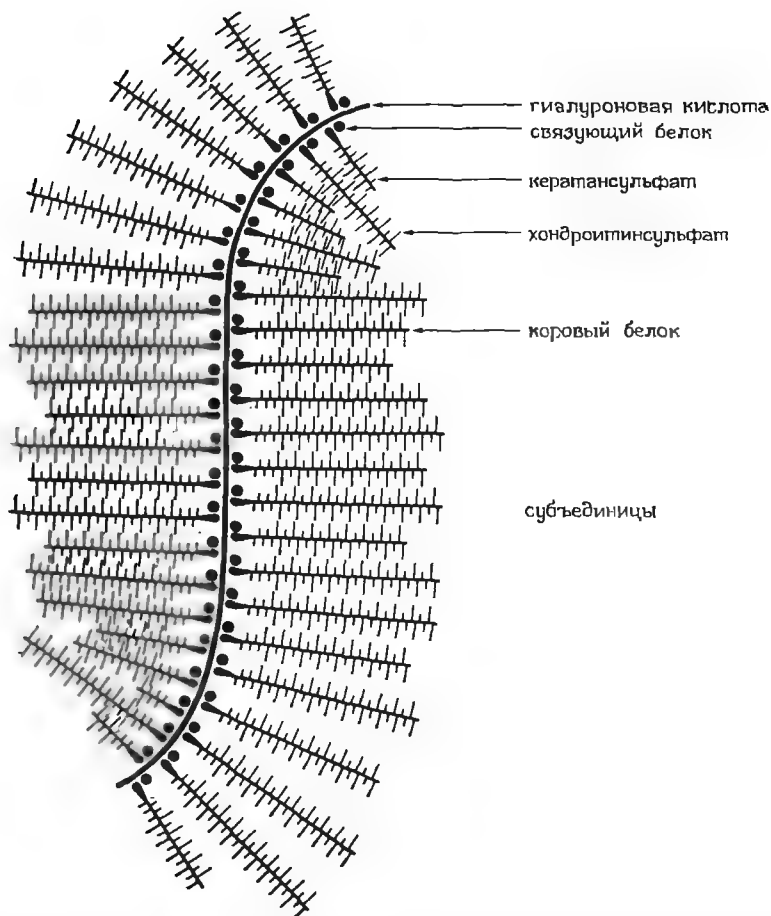


Рис. 38.6. Модель щеточной структуры агрегатов протеогликана из хряща. Протеогликановая субъединица содержит олигосахаридные цепи кератансульфата и хондроитинсульфата, ковалентно связанные с полипептидным остовом (коровый белок) субъединицы. Субъединицы нековалентно связаны с длинной нитевидной молекулой гиалуроновой кислоты с помощью связующих белков. Длина молекулы гиалуроновой кислоты может значительно варьировать, но субъединицы протеогликана расположены равномерно вдоль всей цепи. Длину цепи хондроитинсульфата на схеме уменьшили для того, чтобы избежать перекрывания соседних субъединиц, но в целом масштаб диаграммы выдержан в соответствии с данными электронной микроскопии (рис. 38.7). [Rosenberg L., Structure of Cartilage Proteoglycans, p. 107, in P. M. C. Burleigh, A. R. Poole, eds., Dynamics of Connective Tissue Macromolecules, American Elsevier Publ. Comp. New York, 1975.]

1% общей массы. Каждый из трех компонентов агрегата может связываться с любым из двух других, однако наиболее стабильные агрегаты образуются только при взаимодействии всех трех компонентов. На основе этих и других имеющихся данных предполагается, что агрегаты протеогликанов имеют структуру типа бутылочной щетки, представленную схематически на рис. 38.6. В этой структуре стержнем субъединицы протеогликана является полипептидный остов, взаимодействующий одним из концевых участков с гиалуроновой кислотой и связующим белком. Полипептидные цепи отходят от гиалуроновой кислоты, образуя структуру, подобную щетке; в области концевого участка полипептидного остова, контактирующего с гиалуроновой кислотой, находятся ковалентно связанные олигосахаридные цепи кератансульфата, и на более удаленном расстоянии от места контакта — цепи хондроитинсульфата. Участок полипептидной цепи, связывающий гиалуроновую кислоту, имеет постоянные размеры, протяженность же другого участка полипептидной цепи, к которому присоединяются кератансульфаты и хондроитинсульфаты, может быть различной, что и является причиной вариаций молекулярной массы субъединиц протеогликанов.

Согласно модели структуры агрегатов протеогликана, представленной на рис. 38.6, гиалуроновая кислота образует длинную нить, к которой в периодической последовательности по всей длине присоединено большое число протеогликановых субъединиц и связующих белков. Электронная микрофотография агрегатов, приведенная на рис. 38.7, свидетельствует в пользу этой точки зрения. Предполагается, что гиалуроновая кислота образует нитевидный остов, который в случае, показанном на рис. 38.7, имеет длину 4200 нм; к нему присоединяется около 140 протеогликановых субъединиц различной длины, располагающихся латерально по отношению к остоу. Длина нити гиалуроновой кислоты может быть различной (от 450 до 4200 нм), но независимо от ее длины на каждые 30—30 нм приходится одна протеогликановая субъединица. На этой микрофотографии цепи кератансульфата и хондроитинсульфата отчетливо не видны; они едва заметны на полипептидном остоу; при более высоком разрешении (рис. 38.7, вставка) они видны лучше. Полагают, что цепи кератансульфата имеют в длину примерно 6 нм, а хондроитинсульфата — около 20—30 нм.

Протеогликановые субъединицы связывают также collagen, по-видимому, за счет электростатических взаимодействий. Протеогликан хряща эмбрионов цыплят связывает и осаждает растворимый collagen типов I, II и III (разд. 38.1.1), выделенный из различных тканей; это связывание зависит преимущественно от структуры полипептидной цепи протеогликановой субъединицы, а не от структуры олигосахаридных групп.



Рис. 38.7. Электронная микрофотография агрегата протеогликана из суставного хряща быка; видны нити протеогликана, расположенные латерально по отношению к нитевидному тяжу гиалуроновой кислоты длиной ~ 4200 нм. Белая полоска наверху равна 1000 нм. Размер повторяющейся дисахаридной единицы хондроитинсульфата ~ 1 нм ($\times 71000$). В квадрате — электронно-микроскопическая фотографии субъединицы протеогликана, видны некоторые олигосахаридные боковые цепи, ответвляющиеся от полипептидного остова ($\times 89000$). [Rosenberg L., Hellman W., Kleinschmidt A. K., Z. Biol. Chem., 250, 1879 (1975). Courtesy of Dr. L. Rosenberg.]

38.4.4. Функции протеогликанов

Наиболее интересное свойство различных протеогликанов состоит в том, что все они представляют собой поливалентные анионы, которые притягивают и прочно связывают катионы. Даже K^+ и Na^+ связываются так прочно, что их ионные свойства не проявляются. Все протеогликаны имеют тенденцию к агрегации; этот процесс ускоряется поливалентными катионами, такими, как, например, Ca^{2+} . Более длинные цепи, особенно цепи гиалуроновой кислоты, свертываются относительно беспорядочным образом, занимая большое пространство, заполненное в основном молекулами растворителя — воды. В это пространство (домен) имеют доступ небольшие молекулы или ионы, однако крупные молекулы (например, сывороточный альбумин) не могут проникать в него. Молекула гиалуроновой кислоты ($M 1 \cdot 10^6$), имеющая в растянутом состоянии длину 2500 нм, или 2,5 мкм, образует в 0,01%-ном растворе сферу с эффективным радиусом 200 нм. Суммарный объем будет определяться объемом доменов; в разбавленных растворах домены не взаимодействуют друг с другом; в более концентрированных — домены контактируют, сжимаются и проникают друг в друга, что и определяет очень высокую вязкость таких растворов. Величина объема, занимаемого доменом молекулы гиалуроновой кислоты, в 75 000 раз больше объема, занимаемого тремя жесткими, плотно упакованными палочками тропоколлагена, имеющими в сумме такую же эффективную молекулярную массу.

Высокая вязкость растворов гиалуроновой кислоты позволяет предполагать, что она может служить смазочным материалом в суставах и изменение вязкости суставной жидкости при ревматических заболеваниях является следствием изменений, происходящих в структуре протеогликанов. Протеогликаны оказывают также сопротивление перемещению воды под внешним давлением и придают тканям эластичность и устойчивость по отношению к сжатию. Более того, подобно декстранам и агарозе (гл. 5), они функционируют как молекулярные сита, ограничивая перемещение крупных катионов и препятствуя проникновению внутрь доменов протеогликана молекул, имеющих размеры альбумина и иммуноглобулина. Полагают, что эти свойства протеогликанов важны для их физиологических функций; неясно, однако, в связи с этим, какое значение имеют различия в содержании гликозаминогликанов в различных тканях.

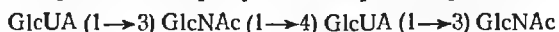
Гиалуроновая кислота участвует также в морфогенезе и, по-видимому, регулирует агрегацию мезенхимальных клеток в эмбриогенезе. Гидролиз гиалуроновой кислоты под действием эндогенной гиалуронидазы (разд. 38.4.5) совпадает с агрегацией и последующей дифференцировкой мезенхимальных клеток в регенерирующей конечности тритона и в развивающихся конечностях и скелете

эмбриона цыпленка. В период развития роговицы цыпленка, на стадии, когда увеличивается прозрачность ткани, содержание гиалуроновой кислоты уменьшается, а хондроитинсульфата увеличивается. Крайне незначительные количества гиалуроновой кислоты угнетают хондрогенез в клеточных культурах хондроцитов, возможно, вследствие нарушения процесса агрегации протеогликана.

38.4.5. Обновление протеогликанов; мукополисахаридозы

Опыты с мечеными сахарами, аминокислотами и сульфатом показывают, что происходит постоянный распад и ресинтез протеогликанов, причем скорость этого процесса различна для индивидуальных протеогликанов специфических тканей. Время полужизни хондроитинсульфата хряща 9-недельных крыс составляет 7—9 суток. Вначале значительная деградация осуществляется по типу протеолиза, вероятно, под действием протеиназы *катепсина D*, которая обнаружена в хрящах различной локализации. Далее, протеогликаны могут либо подвергаться дальнейшей деградации лизосомальными протенназами и гликозидазами хондроцитов или других близлежащих клеток, либо диффундировать из ткани в систему циркуляции. Лизосомы печени полностью разрушают хондроитинсульфат, вероятно, в результате последовательного действия *сульфатазы* и нескольких гликозидаз. Ключевой стадией в этих реакциях является удаление сульфата, так как сульфатированные олигосахариды не гидролизуются лизосомальными гликозидазами. Деградированные хондроитинсульфат и другие гликозаминогликаны экскретируются с мочой; размеры выделяемых фрагментов свидетельствуют о том, что они являются продуктами частичного гидролиза гликозидазами. Было установлено, что в организме взрослого человека за сутки распадается около 250 мг протеогликанов. Поскольку, однако, в моче обнаруживается только несколько миллиграммов частично деградированных гликозаминогликанов, глубокая деградация протеогликанов должна происходить в тканях. Сопоставление данных о времени полужизни хондроитинсульфата и результатов опытов с перфузируемой печенью позволило рассчитать, что печень может осуществить полную деградацию всего обновляемого хондроитинсульфата.

Гиалуронидаза млекопитающих гидролизует β -1,4-гликозидные связи между повторяющимися дисахаридными единицами в гиалуроновой кислоте, при этом образуется тетрасахарид



который гидролизруется далее до моносахаридов под действием лизосомальных гликозидаз. Хондроитинсульфат также гидролизруется гиалуронидазой с образованием сходных тетрасахаридов. Гиалуро-

нидазы бактерий и беспозвоночных имеют другую субстратную специфичность.

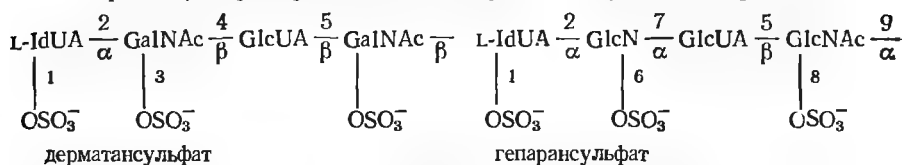
Дополнительная информация об обмене и деградации протеогликанов была получена при изучении так называемых *мукополисахаридозов*. Эти врожденные заболевания человека характеризуются избыточным накоплением и выделением олигосахаридных фрагментов протеогликанов вследствие недостатка одного или нескольких лизосомальных ферментов. Эти болезни связаны прежде всего с нарушениями процесса деградации дерматансульфата или гепарансульфата (или их обоих), которые накапливаются внутри лизосом. В некоторых случаях фрагменты этих веществ (по-видимому, после их частичного расщепления гиалуронидазой) находят в моче. В табл. 38.5 перечислены ферменты, отсутствующие при специфических мукополисахаридозах, а также указаны типы связей в протеогликанах, которые гидролизуются каждым из этих ферментов. Как и следовало ожидать, нередуцирующие терминальные фрагменты макромолекул, накапливающиеся в тканях больных, соответствуют субстратной специфичности фермента, недостаток которого характерен для этой болезни.

В опытах *in vitro* на культуре фибробластов, полученных от индивидуумов с соответствующим мукополисахаридозом, ненормальное накопление олигосахаридов может быть «исправлено» путем добавления к среде недостающего фермента. Полагают, что ферменты захватываются фибробластами, поступают в лизосомы и восстанавливают катаболический путь. Захват фермента является высокоспецифичным и требует наличия маркера на распознаваемом ферменте и соответствующего рецептора на поверхности фибробласта.

Некоторые другие типы мукополисахаридозов, например *синдром Моркьо*, при котором нарушен гидролиз кератансульфата, исследованы еще недостаточно. При *множественном недостатке сульфатаз* наблюдается снижение активности по крайней мере шести сульфатаз, в том числе тех, которые перечислены в табл. 38.5. Природа дефекта неясна, но она, возможно, связана с недостатком какого-то неизвестного компонента, необходимого для действия сульфатаз. В задачу данной главы не входит освещение клинических проблем, связанных с мукополисахаридозами; можно лишь отметить, что в большинстве случаев при этих болезнях наблюдается разрушение кровеносных сосудов; в настоящее время они не поддаются лечению. Следует отметить, однако, что эти болезни могут быть диагностированы в период беременности путем определения активности соответствующих ферментов в клетках амниотической жидкости.

Состав протеогликанов в клетках животных изменяется весьма закономерно в зависимости от возраста. Так, концентрация кератансульфатов в тканях (которые содержат эти соединения) уве-

Таблица 38.5

Ферменты, отсутствующие при специфических мукополисахаридозах^a

Отсутствующий фермент	Гидролизуемая связь	Заболевание, обусловленное отсутствием фермента
Идуронатсульфатаза	1	Синдром Хантера ^b
α -L-Идуронидаза	2	Синдром Хантера и Шейе ^b
N-Ацетилгалактозаминсульфатаза	3	Синдром Морото — Лами*
N-Ацетил- β -галактозаминидаза	4	Неизвестно
β -Глюкуронидаза	5	Мукополисахаридоз A ^b
Гепаран-N-сульфатаза	6	Синдром Санфилиппо, тип A ^c
α -Глюкозаминидаза	7	Неизвестно
N-Ацетилглюкозаминсульфатаза	8	»
N-Ацетил- α -глюкозаминидаза	9	Синдром Санфилиппо, тип B

^a Приведена структура части последовательности протеогликанов, превращения которых нарушаются при рассматриваемых заболеваниях; все сахара имеют D-конфигурацию, за исключением идуроновой кислоты. В таблице приведены лизосомальные ферменты, которые гидролизуют связи, пронумерованные в приведенных выше структурах, а также названия болезней, обусловленных отсутствием указанного фермента.

^b Нарушаемый в первую очередь катаболический путь связан с превращениями дерматан- и гепарансульфатов.

^a В первую очередь нарушаются превращения дерматансульфата.

^c В первую очередь нарушаются превращения гепарансульфата.

личивается в течение жизни, в то время как содержание хондроитинсульфата в хрящах и межпозвоночных дисках, а также гиалуроновой кислоты в коже с возрастом уменьшается. Введение гормона роста (гл. 48) в любом возрасте приводит к тому, что характер синтеза протеогликанов и их состав становятся примерно такими же, как у очень молодых животных. По крайней мере частично эффект гормона роста опосредуется действием *соматомединов* (гл. 48), один из которых, названный вначале *фактором сульфатирования*, а затем *соматомедином A* (гл. 48), ускоряет пролиферацию хрящевых клеток и стимулирует включение сульфата в протеогликаны. Введение тестостерона (гл. 44) увеличивает, по-видимому, специфично скорость синтеза гиалуроновой кислоты в ряде тканей (клапаны сердца, кожа, гребень петуха и половая

кожа у обезьян). В синовиальной жидкости суставов, пораженных ревматизмом или артритом, содержание гиалуроновой кислоты больше, чем в норме; она, однако, в значительной степени деполимеризована; введение ряда адренокортикостероидов (гл. 45) вызывает быструю реполимеризацию гиалуроновой кислоты и в то же время резко угнетает синтез ее *de novo*. Скорость обновления мукополисахаридов в коже крыс с аллоксановым диабетом примерно в три раза меньше, чем у нормальных животных; эту пониженную скорость можно вновь увеличить до нормального уровня путем введения инсулина. Наблюдаемые при сахарном диабете значительно большая (чем у здоровых людей) восприимчивость к инфекциям, замедление заживления ран и ускорение дегенерации сосудов могут являться (по крайней мере частично) следствием уменьшения способности организма синтезировать мукополисахариды при неадекватном поступлении инсулина. Из приведенных данных очевидно, что гормональный контроль биосинтеза протеогликанов изучен еще далеко не достаточно.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Balazs E. A.*, ed., *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, vol. 2, *Glycosaminoglycans and Proteoglycans*, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Florkin M., Stotz E. H.*, eds., *Comprehensive Biochemistry*, vol. 26A-C, *Extracellular and Supporting Structures*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1968, 1971.
- Gottschalk A.*, ed., *Glycoproteins: Their Composition, Structure and Function*, 2d ed., 2 vols., Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1972.
- Jeanloz R. W.*, ed., *Chemistry of Amino Sugars*, vol. 1A, Academic Press, Inc., New York, 1969.
- Lindahl U.*, *MTP International Review of Science, Organic Chemistry, Series Two, Carbohydrates*, vol. 7, G. O. Aspinall, ed., Butterworths, 1976.

Обзорные статьи

- Bornstein P.*, The Biosynthesis of Collagen, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 567—603, 1974.
- Dorfman A., Matalon R.*, The Mucopolysaccharidoses, pp. 1218—1272, in J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden, and D. S. Fredrickson, eds., *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3d ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1972.
- Heath E. C.*, Complex Polysaccharides, *Annu. Rev. Biochem.*, **40**, 29—56, 1971.
- Kent P. W.*, Structure and Function of Glycoproteins, pp. 105—152, in P. N. Campbell and G. D. Greville, eds., *Essays in Biochemistry*, vol. 3, Academic Press, Inc., New York, 1967.
- Laurent T. C., Wasteson A., Öbrink B.*, Macromolecular Properties of Glycosaminoglycans (Mucopolysaccharides) and Proteoglycans, *Thule Int. Symp. Aging Connect. Skeletal Tissue*, pp. 65—80, Nordiska Bokhandelns Förlag, Stockholm, 1969.
- Mandl I.*, Collagenases and Elastases, *Adv. Enzymol.*, **23**, 163—264, 1961.
- Marshall R. D.*, Glycoproteins, *Annu. Rev. Biochem.*, **41**, 673—702, 1972.

- Martin G. R., Byers P. H., Piez K. A.*, Procollagen, *Adv. Enzymol.*, **42**, 167—191, 1975.
- Milch R. A.*, Matrix Properties of the Aging Arterial Wall, *Monogr. Surg. Sci.*, **2**, 261—340, 1965.
- Muir H., Hardingham T. E.*, Structure of Proteoglycans, pp. 153—222, in W. T. Whelan, ed., *MTP International Review of Science, Biochemistry*, ser. 1, *Biochemistry of Carbohydrates*, University Park Press, Baltimore, 1975.
- Neufeld E. F., Lim T. W., Shapiro L. J.*, Inherited Disorders of Lysosomal Metabolism, *Annu. Rev. Biochem.*, **44**, 357—376, 1975.
- Pennock C. A., Barnes I. C.*, The Mucopolysaccharidoses, *J. Med. Genet.*, **13**, 169—181, 1976.
- Rodén L., Schwartz N. B.*, Biosynthesis of Connective Tissue Proteoglycans, pp. 95—152, in W. T. Whelan, ed., *MTP International Review of Science, Biochemistry*, ser. 1, *Biochemistry of Carbohydrates*, Butterworths, London, 1975.
- Spiro R. G.*, Glycoproteins, *Annu. Rev. Biochem.*, **39**, 599—638, 1970.
- Taub W., Piez K. A.*, The Chemistry and Structure of Collagen, *Adv. Protein Chem.*, **25**, 243—352, 1971.

Глава 39

КОСТЬ. МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТА

39.1. Метаболизм кальция и фосфата

Хотя из общего количества 1—2 кг Са, содержащегося в организме взрослого человека, 98% находится в составе скелета, остальная часть кальция выполняет различные важные функции, не связанные с костной тканью. Во внутриклеточной жидкости $[Ca^{2+}]$ равна приблизительно 20 мг/100 г ткани, а в крови его уровень колеблется от 9 до 11 мг/100 мл. Обмен Ca^{2+} между вне- и внутриклеточной жидкостью через специфические мембраны клеток и внутриклеточных органелл регулируется двумя гормонами — паратгормоном и кальцитонином (гл. 43) и 1,25-дигидроксихолекальциферолом, продуктом метаболизма витамина D (гл. 43 и 51). Кроме того, в регуляции трансмембранного переноса Ca^{2+} участвует специфическая Ca^{2+} -зависимая АТРаза (гл. 11).

Среди наиболее важных функций Ca^{2+} следует отметить его участие в работе многих ферментных систем, в том числе систем, ответственных за сокращение мышц, в передаче нервного импульса, в ответе мышц на нервное возбуждение, в системе свертывания крови (гл. 29) и в модуляции активности гормонов, действие которых реализуется при участии аденилатциклазы (гл. 41). Рассмотрение факторов, влияющих на скорость обмена Ca^{2+} между внутри- и внеклеточным компартментами, включая основной резервуар этого элемента, а именно скелет, и является основной темой данной главы.

Обмен кальция тесно связан с обменом P_i ; это касается их содержания в определенных пищевых продуктах, процессов их метаболизма и экскреции из организма. Влияние гормонов на метаболизм кальция и фосфора рассмотрено в гл. 43.

39.1.1. Всасывание кальция в кишечнике

Основная часть Ca^{2+} поступает в организм в виде фосфата кальция, поскольку именно в такой форме он содержится в пищевых продуктах. Кальций встречается в природе также в виде карбоната, тартрата, оксалата и вместе с магнием в виде чрезвычайно малорастворимой соли фитиновой кислоты [эфир фос-

форной кислоты (шесть остатков) и инозита], которая содержится в хлебных злаках.

При рассмотрении вопроса о потребности организма в кальции главной проблемой является ограниченное всасывание Ca^{2+} в кишечнике, обусловленное в основном нерастворимостью большинства солей Ca^{2+} . Более того, плохая растворимость солей Ca^{2+} может приводить в организме к обызвествлению стенок кровеносных сосудов (при атероматозе), к образованию камней в желчном пузыре, в почечной лоханке или канальцах. В порядке возрастания растворимости три формы фосфата кальция образуют следующий ряд: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaHPO_4 и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$. При pH, преобладающем в желудке, фосфаты кальция легко растворяются; при pH двенадцатиперстной кишки Ca^{2+} находится в основном в виде CaHPO_4 и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$.

Всасывание Ca^{2+} происходит главным образом в проксимальных участках тонкого кишечника и уменьшается в дистальных участках. У взрослых всасывается менее половины общего количества кальция, поступающего с пищей. Доля усваиваемого кальция выше у растущего детского организма, а также при беременности и лактации (она снижается с возрастом).

Всасывание Ca^{2+} уменьшается при недостатке витамина D, введение витамина увеличивает всасывание, однако не сразу, а через несколько часов. Эта задержка во времени обусловлена необходимостью образования из витамина D его биологически активной формы — 1,25-дигидроксиэргостерола, которое происходит в печени и почках путем последовательного гидроксирования (гл. 51). Дигидроксипроизводное стимулирует образование в кишечнике Ca^{2+} -связывающего белка (гл. 51), который вместе с Ca^{2+} -зависимой АТФазой участвует в транспорте иона.

Всасывание Ca^{2+} ингибируется большими концентрациями фитата из некоторых злаков. В слизистой оболочке подвздошной кишки обнаружена небольшая активность *фитазы*, катализирующей гидролиз фитата. Фитат, не подвергшийся гидролизу, так же как и жирные кислоты, предотвращает всасывание эквивалентного количества Ca^{2+} . При стеаторрее, вызванной закупоркой желчных протоков, тропическом поносе (спру) или воспалении подвздошной кишки образуются нерастворимые кальциевые соли, которые выводятся с фекалиями.

39.1.1.1. Регуляция концентрации кальция в плазме

Общее количество кальция в человеческой плазме в норме колеблется от 9 до 11 мг на 100 мл (от 2,2 до 2,8 мМ); кальций находится в плазме крови в двух основных формах. Концентрация ионов кальция (форма, в которой кальций физиологически активен) составляет от 1,1 до 1,4 мМ; Ca^{2+} может проходить через

полупроницаемые мембраны. Другая форма — это неионный кальций; в этой форме кальций не способен проникать через полупроницаемые мембраны. Эта форма представлена главным образом Ca^{2+} , связанным с белками плазмы крови, в частности с альбумином. Количество этой фракции является функцией концентрации суммарного белка в плазме; плазма с низким содержанием белка содержит также и мало кальция. Доля Ca^{2+} , связанного с белками, возрастает с увеличением рН. Содержание Ca^{2+} можно определить по биологическому тесту на сердце лягушки или черепахи; частота сокращений сердца оказывается пропорциональной $[\text{Ca}^{2+}]$ в среде. Для клинических целей оценку содержания Ca^{2+} можно получить, используя данные о концентрации суммарного кальция и суммарного белка с помощью эмпирической формулы

$$\% \text{Ca, связанного с белком} = 8 [\text{альбумин}] + 2 [\text{глобулин}] + 3$$

в которой содержание альбумина и глобулина выражено в граммах на 100 мл. Доля концентрации ионов кальция составляет обычно около 50% его общей концентрации.

Поддержание нормальной нейромышечной возбудимости в значительной мере зависит от $[\text{Ca}^{2+}]$, являющейся одним из факторов отношения

$$\frac{[\text{K}^+] + [\text{Na}^+]}{[\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{H}^+]}$$

Это отношение позволяет судить только о направлении изменений возбудимости, вызванных сдвигами концентраций рассматриваемых ионов. Значительное уменьшение $[\text{Ca}^{2+}]$ вызывает судороги, в то время как увеличение ее может привести к дыхательной или сердечной недостаточности.

$[\text{Ca}^{2+}]$ в плазме регулируется комплексным механизмом; компоненты этого механизма: 1) скелет — резервуар кальция, откуда Ca может извлекаться и в котором избыток его может откладываться; 2) почки; 3) экскреция Ca^{2+} с желчью (через кишечник); 4) два гормона — паратгормон и кальцитонин (гл. 43), секреция которых определяется $[\text{Ca}^{2+}]$ в плазме, и 5) 1,25-дигидрокси-холекальциферол.

Между $[\text{P}_i]$ и $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке обычно наблюдается обратная зависимость: когда $[\text{P}_i]$ снижена, повышена $[\text{Ca}^{2+}]$, и наоборот; такого рода зависимости и следовало бы ожидать, если бы сыворотка крови вела себя как жидкая фаза насыщенного раствора. Однако концентрация обоих ионов может повышаться при гиперпаратиреозе, а при детском рахите — понижаться. Таким образом, не всегда соблюдается простая зависимость между $[\text{P}_i]$ и $[\text{Ca}^{2+}]$, определяемая произведением растворимости; концентрация этих ионов находится под контролем клеток.

В норме Ca^{2+} выводится из организма в основном через кишечный тракт. Даже при бескальциевой диете продолжается выведение Ca^{2+} с калом. Этот кальций входит в состав различных пищеварительных секретов, главным образом желчи; количество выделяемого Ca^{2+} зависит от его концентрации в плазме крови. В норме почки экскретируют мало Ca^{2+} . Однако хроническая гиперкальцемия может сопровождаться повышением содержания Ca^{2+} в моче, что приводит к образованию почечных камней. У здоровых людей 99% Ca^{2+} , профильтрованного через почечные клубочки, реабсорбируется даже в условиях искусственно повышенной концентрации кальция в плазме крови. Однако при некоторых патологических состояниях, когда происходит рассасывание минерального остова кости, доля реабсорбированного Ca^{2+} снижается. Кости выполняют роль резервуара кальция при функционировании механизма гомеостаза. В условиях, которые в отсутствие компенсации могут сопровождаться гипокальциемией, Ca^{2+} поступает из костей. И наоборот, откладывание избытка Ca^{2+} в скелете может предотвратить гиперкальцемию. Каким образом это достигается, мы обсудим ниже.

39.1.2. Метаболизм фосфата

Фосфат в большом количестве широко распространен в живой природе. Недостаток фосфата в пище исключается, если она принимается в количестве, достаточном для удовлетворения потребностей организма в отношении калорийности и количества белка. Во взрослом организме содержится приблизительно 1 кг фосфора, причем из них около 85% входит в состав скелета. Фосфат поступает в основном в виде либо P_i , либо органического фосфата, который в пищеварительном тракте освобождается в форме P_i . В желудке P_i практически не всасывается; но на протяжении всего тонкого кишечника происходит его интенсивное всасывание (от 70 до 90% поступающего с пищей фосфора). Известно, что со скоростью, сравнимой с транспортом P_i , происходит только обмен фосфата АТР, однако доказательств его участия в процессе транспорта не получено.

В плазме большая часть P_i присутствует в виде ортофосфатов, причем $[\text{HPO}_4^{2-}]$ и $[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$ находятся в отношении приблизительно 4:1. Весь P_i плазмы способен проникать через полупроницаемые мембраны и фильтруется в почечных клубочках. Концентрация неорганического PP_i в плазме колеблется от 1 до 10 мкМ. В плазме в небольшом количестве содержатся также гексозофосфаты, триозофосфаты и т. д. P_i в плазме составляет в норме у детей 4—5 мг Р/100 мл, а у взрослых—3,5—4 мг Р/100 мл. Эта концентрация поддерживается гомеостатическим механизмом. Так же как и в случае регуляции концентрации Ca^{2+} , скелет служит резервуа-

ром P_i , из которого P_i может поступать в плазму при снижении в ней $[P_i]$ или, наоборот, в котором может откладываться P_i , если концентрация его в сыворотке повысится. Экскреция P_i осуществляется главным образом почками.

39.2. Кость

39.2.1. Состав кости

Имеется несколько различных видов костей, а именно трубчатые кости, губчатые и т. п. Большая часть сведений о природе костей и их формировании была получена при исследовании длинных костей. При вымачивании кости в разведенных растворах кислот ее минеральные компоненты растворяются, и остается гибкий, мягкий, полупрозрачный органический остаток, сохраняющий форму intactной кости. Минеральная часть кости состоит главным образом из $Ca_3(PO_4)_2$, кроме того, она включает карбонаты, фториды, гидроксиды и цитраты. В состав костей входит большая часть Mg^{2+} , около четверти Na^+ и небольшая часть K^+ , содержащихся в организме. Кристаллы кости относятся к гидроксиапатитам, имеющим приблизительный состав $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. Кристаллы имеют форму пластинок или палочек толщиной около 8—15 Å, шириной 20—40 Å, длиной 200—400 Å, их удельная масса 3,0. Создается впечатление, что в кристаллической решетке гидроксиапатита Ca^{2+} может замещаться другими двухвалентными катионами, тогда как анионы, отличные от фосфата и гидроксила, либо адсорбируются на большой поверхности, образуемой маленькими кристаллами либо растворяются в гидратной оболочке кристаллической решетки.

Неорганические компоненты составляют только около $1/4$ объема кости; остальную часть занимает органический матрикс. Однако вследствие различий в удельной массе органических и неорганических компонентов на долю нерастворимых минералов приходится половина массы кости. Органический матрикс состоит на 90—95% из коллагена; лишь очень небольшие количества протеогликанов имеются в сформировавшейся плотной кости. Коллагеновые фибриллы костного матрикса образованы коллагеном типа I (разд. 38.1.2), который входит также в состав сухожилий и кожи. Вследствие неорганической кристаллической структуры модуль упругости кости сходен с таковым у бетона.

В кости имеется небольшой белок (49 аминокислотных остатков), который содержит 3 остатка γ -карбоксиглутаминовой кислоты. Этот белок прочно связан с кристаллами гидроксиапатита; он отличен от ферментов свертывания крови, содержащих эту аминокислоту (гл. 29); представляется вероятным, что этот белок

участвует в регуляции связывания Ca^{2+} в костях и зубах. Поскольку витамин К необходим для образования остатка γ -карбоксиглутаминовой кислоты в ферментах свертывания крови, то возможно, что этот витамин участвует также в регуляции метаболизма Ca^{2+} в костях и зубах.

39.2.2. Структура и формирование кости

Как было описано ранее (разд. 38.1.2), клетки мезенхимального происхождения, а именно фибробласты и остеобласты синтезируют и выделяют в окружающую среду фибриллы коллагена, которые оказываются в матриксе, содержащем протеогликаны и гликозаминогликаны. Хотя такое сочетание коллагена и гликозаминогликанов часто встречается в тканях организма животных, минерализация в норме происходит только в определенных областях, «предназначенных» для формирования кости. Минеральные компоненты поступают из окружающей жидкой фазы, которая является, следовательно, «пересыщенной»; образование кристаллов индуцируется *нуклеацией*, т. е. образованием поверхности, на которой может легко происходить формирование кристаллической решетки. Образование кристаллов минерального остова кости индуцирует обыкновенный трехцепочечный («смещенный» на четверть, рис. 38.1) коллаген. Результаты исследований методами электронной микроскопии и малоуглового рассеяния рентгеновских лучей свидетельствуют о том, что формирование минеральной кристаллической решетки начинается в зоне, находящейся между коллагеновыми фибриллами. Определяющим фактором при этом является взаимное расположение соседних трехцепочечных спиральных молекул коллагена. В нативном коллагене лежащие рядом фибриллы расположены в волокне таким образом, что идентичные группы соседних тропоколлагеновых молекул оказываются не рядом, а смещены на четверть длины молекулы тропоколлагена (рис. 39.1). При определенных условиях из растворенного тропоколлагена можно получить коллагеновые волокна, в которых молекулы тропоколлагена расположены таким образом, что идентичные группы оказываются рядом; такие волокна не могут являться основой для минерализации при прочих равных условиях. В процессе формирования кости кристаллы образуются сначала в зоне коллагеновых волокон. Затем они в свою очередь становятся центрами нуклеации для отложения гидроксиапатита в пространстве между коллагеновыми волокнами (рис. 39.2).

Поскольку находящийся в условиях «пересыщенной» среды коллаген соединительной ткани индуцирует отложение кальция только в кости, можно предполагать, что в этом процессе помимо коллагена и минеральных компонентов среды участвуют другие факторы. Формирование кости происходит только в непосредст-

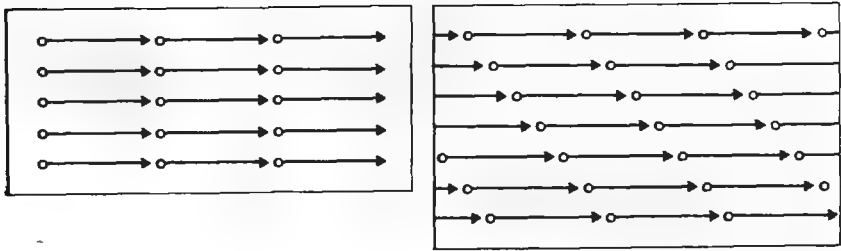


Рис. 39.1. Расположение тропоколлагеновых молекул. Знаки ► и О указывают соответственно С- и N-концы отдельных молекул трехцепочечной структуры тропоколлагена. а — сегментированный коллаген, образовавшийся из тропоколлагена в присутствии АТФ и уксусной кислоты; б — ступенчатое расположение молекул тропоколлагена в нормальной фибрилле коллагена; начало каждой молекулы тропоколлагена смещено приблизительно на 1/4 ее длины относительно соседних молекул.

венной близости от остеобластов, причем минерализация начинается в хряще, который состоит из коллагена, находящегося в протеогликановом матриксе. Протеогликаны играют роль пластификаторов для коллагеновой сети, повышая ее растяжимость и увеличивая степень ее набухания. В зоне кальцификации происходит деградация комплексов белок — полисахарид, вероятно, в результате гидролиза белкового остова лизосомальными протеиназами клеток кости. По мере роста кристаллы «вытесняют» не только протеогликаны, но даже и воду. Плотная, полностью минерализованная кость практически обезвожена; коллаген составляет 20% по массе и 40% объема такой ткани; остальное приходится на долю минеральной части. Эта структура пронизана выстланными клетками гаверсовыми каналами, по которым проходят кровеносные сосуды. Возможно, что минерализации коллагена в коже, сухожилиях или артериях препятствует постоянное наличие в этих тканях протеогликанов. Кроме того, в плазме, по-видимому, имеются ингибиторы кристаллизации. В перенасыщенных растворах Ca^{2+} и P_i при концентрации PP_i порядка 5 мкМ не происходит роста кристаллов гидроксиапатита. Остеобласты необычно богаты щелочной фосфатазой, которая может способствовать локальному увеличению $[\text{P}_i]$, однако связь этого фермента с процессом обызвествления не ясна.

Формирование кости на основе структуры органического матрикса, обеспечивающего инициацию и последующее развитие кристаллизации из пересыщенной среды, является, видимо, за исключением одного примера, общей закономерностью. Приведенные в табл. 39.1 данные свидетельствуют о том, что минерализация тканей происходит именно таким образом.

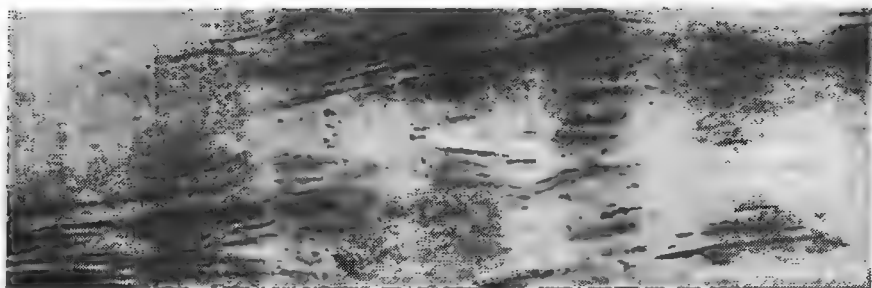


Рис. 39.2. Начальная стадия образования кости. Продольный срез плюсневой кости 12-дневного цыпленка; $\times 200000$. Видны нуклеация и начало роста кристаллов гидроксиапатита вокруг коллагеновых фибрилл. [Courtesy of Dr. M. J. Glimcher and Dr. A. J. Hodge.]

До сих пор неясно, является ли накопление P_i и Ca^{2+} в митохондриях остеобластов существенным для процесса минерализации. При определенных условиях в митохондриях дышащих гепатоцитов под электронным микроскопом видны кристаллы гидроксиапа-

Таблица 39.1

Примеры минерализации тканей у различных видов^a

Виды	Ткань	Кристаллы	Форма минерала	Основной органический матрикс
Растения	Клеточная стенка	$CaCO_3$	Кальцит	Целлюлоза, пектины, лигнины
Радиолярии	Экзоскелет	Оксид кремния, $SrSO_4$ ^b	Целестит	(?)
Диатомовые		Оксид кремния	(?)	Пектины, белки
Моллюски		$CaCO_3$	Кальцит, арагонит	Белок (конхиолин)
Артроподы		$CaCO_3$	Кальцит	Хитин, белки
Позвоночные	Эндоскелет:			
	Кость	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	Гидроксиапатит	Коллаген
	Хрящ	То же	»	»
	Зубы:			
	дентин	»	»	»
	цемент	»	»	»
	эмаль	»	»	Белок

^a Источник: Glimcher M. J., Rev. Mod. Phys., 31, 359 (1959).

^b Только в одной группе Acantharia.

тита, однако нет доказательств, что эти кристаллы выделяются из клетки в неизмененном виде. Поскольку же эти наблюдения были сделаны на митохондриях гепатоцитов, то их связь с процессом костной минерализации чисто спекулятивна.

Кость не является статичным депо минерала; она находится в динамическом состоянии, при этом активность остеобластов и остеокластов обеспечивает постоянство состава кости. После введения $^{32}\text{P}_i$, а также радиоизотопов Ca и Sr они вскоре появляются даже в плотных участках диафизов крупных костей; быстрота появления этих катионов, вероятно, объясняется обширной поверхностью контакта костных кристаллов с межклеточной жидкостью. Помимо P_i кость содержит высокие концентрации других анионов, в том числе карбонатов (в виде CaCO_3). Количество цитрата, главным образом в форме натриевой соли, может достигать приблизительно 1% сухой массы костных минералов. Кость является, по-видимому, лабильным резервуаром Na^+ ; при ацидозе Na^+ поступает в межклеточную жидкость, а при алкалозе и избыточном приеме с пищей он аккумулируется в кости. Ионы Na^+ , вероятно, адсорбируются на поверхности кристаллов, а не являются интегральной частью кристаллической структуры. В растущую кристаллическую решетку гидроксиапатита могут внедряться попадающие в организм ионы тяжелых металлов. Среди них нужно отметить свинец, радий, уран и тяжелые элементы, образующиеся при распаде урана, например стронций.

39.2.3. Факторы, влияющие на метаболизм костей

В молодом организме при недостатке витамина D развивается рахит. Поскольку этот витамин является предшественником 1,25-дигидроксихолекальциферола, который стимулирует всасывание Ca^{2+} в кишечнике (разд. 39.1.1), то недостаток витамина D проявляется прежде всего в снижении поступления Ca^{2+} . Кроме того, 1,25-дигидроксихолекальциферол оказывает непосредственное влияние на метаболизм кости; на это указывает тот факт, что обызвествленные бедренной кости крысы не происходят в сыворотке крыс, больных рахитом, даже при добавлении в нее Ca^{2+} и P_i .

Интоксикация витамином D как у животных в экспериментальных условиях, так и у больных, получавших большие дозы витамина, характеризуется усиленным рассасыванием костей и вследствие этого увеличением $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке крови. И в этом случае эффект обусловлен образующимся в почках 1,25-дигидроксихолекальциферолом (разд. 39.1.1), поскольку введение витамина D или 25-дигидроксихолекальциферола, образующегося в печени, не приводит к мобилизации Ca^{2+} костной ткани у нефрэктомизированных крыс. Повышение $[\text{Ca}^{2+}]$ и $[\text{P}_i]$ в крови приводит к значительному увеличению содержания этих ионов в моче и образованию камней в

почках. Действительно, интоксикация витамином D часто проявляется в нарушении функции почек.

На развитие кости влияет также витамин A. У молодых животных, лишенных витамина A, рост скелета нарушается раньше, чем рост мягких тканей (гл. 51). Так, после остановки роста костей позвоночника может продолжаться рост спинного мозга; это приводит к сдавливанию нервных корешков при их выходе из спинного мозга и к нарушению функционирования иннервируемых ими органов и тканей. При скормливаниях молодым крысам избыточных, но не летальных доз витамина A у них развивались множественные переломы длинных костей; деформация костей наблюдается также у детей, получавших избыточные количества этого витамина. Вероятно, эти явления обусловлены деполимеризацией и гидролизом хондроитинсульфата, входящего в состав хряща (гл. 38).

Аскорбиновая кислота (витамин C) также имеет существенное значение для нормального развития скелета. При недостатке аскорбиновой кислоты мезенхимальные клетки не вырабатывают нормальный коллаген (гл. 38), что приводит к нарушениям процесса обызвествления. Рост скелета задерживается в условиях любой недостаточности, в том числе и при недостаточной калорийности пищи. Однако только при недостатке Ca, P_i и витаминов A, D и C наблюдаются характерные поражения костей, отличные от наблюдаемых при истощении. Локальные химические факторы, влияющие на процесс минерализации, изучены неполно. Костные клетки дышат и гликолизируют, постоянно образуя молочную кислоту. Введение паратормона увеличивает образование лактата, что может приводить к локальной деминерализации вследствие понижения рН. По мере растворения кристаллов кости освобождается цитрат, который затем поступает в плазму крови. Эстрогены ингибируют образование лактата, что согласуется с данными, свидетельствующими об увеличении плотности костей при длительном введении эстрогенов (см. ниже).

Поскольку величина локального образования H⁺ может влиять на минерализацию и деминерализацию костей, было высказано предположение о возможном участии в этих процессах *карбоангидразы*, которая играет важную роль при переносе или накоплении H⁺ в некоторых органах, например почках (разд. 35.2.1.3) и желудке (разд. 34.10.2). Этот фермент имеется в клетках вторичной губчатой ткани метафиза. Введение ингибиторов карбоангидразы нефрэктомизированным крысам вызывает гипокальцемию, ингибирует гиперкальцемию, индуцируемую паратормоном (разд. 43.1.2.3), а также ингибирует гипокальцемическое действие кальцитонина (разд. 43.2.2.2). Добавление ингибиторов карбоангидразы к культуре костной ткани головы мышинных эмбрионов блокирует секрецию Ca²⁺, индуцируемую паратормоном. Было

высказано предположение, что наряду с цитратом и лактатом (см. выше) карбоангидраза, участвуя в процессе секреции H^+ , может существенно влиять на приток Ca^{2+} в костные клетки и выход его из них. В связи с этим следует отметить, что не наблюдается адекватной корреляции между интенсивностью образования этих двух кислот и размером наблюдаемой деминерализации.

Некоторые простагландины (гл. 19), например PGE_1 , заметно ускоряют выход Ca^{2+} из кости. Ингибиторы биосинтеза простагландинов, например ацетилсалициловая кислота, снимают этот эффект простагландинов (гл. 19). Деминерализация костей происходит также при введении кортикостероидов (гл. 45) вследствие их ингибирующего действия на синтез протеогликанов.

39.2.4. Роль паратормона

Паратормон, гормон паращитовидных желез (гл. 43), играет важную роль в регуляции метаболизма Ca и P_i . Действительно, скорость секреции паратормона обратно пропорциональна $[Ca^{2+}]$ в сыворотке. Повышение $[Ca^{2+}]$ происходит в результате действия гормона на кишечник, кости и почки. Следовательно, система регуляции внеклеточной $[Ca^{2+}]$ функционирует по принципу обратной связи. В гл. 43 рассмотрены состояния, возникающие при недостаточности паращитовидных желез, а также при введении избыточных количеств препарата паратормона. Паратормон ингибирует реабсорбцию P_i в почечных канальцах, что приводит к понижению $[P_i]$ в плазме. Введение гормона вызывает вначале деполимеризацию агрегатов протеогликанов в менее плотных частях костей, а затем наблюдается постепенное исчезновение кристаллической структуры и матрикса; при этом в плазме появляются кислые гликопротеиды. Эти наблюдения позволяют предположить, что метаболический эффект паратормона в определенной мере опосредуется его действием на остециты, которые в свою очередь оказывают регулирующее влияние на структуру матрикса кости.

Паратормон активирует связанную с мембраной костных клеток аденилатциклазу и увеличивает поступление Ca^{2+} в эти клетки. Увеличение внутриклеточной $[Ca^{2+}]$ в костных клетках приводит к следующим основным эффектам: 1) активации клеточных систем, участвующих в рассасывании кости; 2) ускорению превращения клеток-предшественников в остеобласты и остеокласты; 3) ингибированию синтеза коллагена остеобластами.

39.2.5. Роль кальцитонина

В регуляции метаболизма Ca и P_i участвует еще один гормон — кальцитонин (гл. 43). Его влияние на $[Ca^{2+}]$ в сыворотке прямо противоположно действию паратормона. Кальцитонин сти-

мулирует перенос Са и P_i из крови в кости, ускоряет отложение Ca^{2+} и ингибирует его выход из костей. Скорость секреции кальцитонина изменяется пропорционально $[Ca^{2+}]$ в сыворотке крови (гл. 43).

Многие эффекты, наблюдаемые при действии кальцитонина, могут быть объяснены понижением внутриклеточной $[Ca^{2+}]$. Первоначальный эффект действия гормона проявляется в стимулировании выхода Ca^{2+} из кости. В то же время кальцитонин может блокировать рассасывание кости, вызванное паратгормоном или сАМР. Эти данные позволяют предположить, что кальцитонин оказывает двоякое влияние на костные клетки. С одной стороны, он активирует кальциевый насос в плазматической мембране клеток, что способствует выходу Ca^{2+} из клетки. С другой стороны, гормон прямым или косвенным образом стимулирует поглощение Ca^{2+} митохондриями. В итоге оба воздействия приводят к снижению $[Ca^{2+}]$ в цитоплазме.

Влияние кальцитонина в некоторой степени опосредуется также почками; гормон ускоряет протекание в этой ткани конечной стадии превращения витамина D в 1,25-дигидроксикальциферол, активную форму витамина D, участвующую в метаболизме Са.

Таким образом, паратгормон, кальцитонин и дигидроксикальциферол образуют гомеостатический механизм, осуществляющий регуляцию метаболизма Са и P_i .

39.2.5.1. Нарушения метаболизма кости

Нарушения нормального метаболизма кости характеризуются либо избыточным, либо недостаточным образованием кости. Избыточное образование костной ткани встречается сравнительно редко; его можно вызвать экспериментально путем введения эстрогенов (гл. 44). Ненормально толстые и плотные кости и обызвествление черепа можно наблюдать при *хроническом гипопаратиреоидизме* и хронической тетании. Усиленный рост костей происходит и при *гипертрофическом остеоартрите*, относительно распространенном хроническом заболевании, которое возникает преимущественно у людей старше сорока лет.

Нарушения метаболизма костной ткани, которые приводят к ее частичному рассасыванию, могут возникать вследствие нарушений в процессе минерализации костного матрикса (*остеомалация*) или неправильного образования матрикса (*остеопороз*). Остеопороз чаще всего наблюдается после менопаузы, вероятно, в результате снижения эстрогенной активности (гл. 44). Недостаток аскорбиновой кислоты и плохое питание также могут вызвать остеопороз, так как при этом нарушается образование коллагена в остеобластах. Гиперпаратиреоидизм стимулирует активность остеокластов; при этом поражение костей оказывается неравномерным — оно

проявляется в образовании полостей в некоторых костях, это состояние называют *фиброзным оститом*.

Остеомалация и хрупкость костей развиваются при длительной неподвижности. Иммобилизация конечности приводит к быстрому развитию отрицательного баланса Са в ее костной ткани; длительный постельный режим без упражнений вызывает такой же эффект во всем скелете; механизм этого явления не выяснен.

Гипофосфатазия — сравнительно редкое наследственное хроническое заболевание неизвестной этиологии, встречающееся преимущественно у детей; у них наблюдается недостаточное развитие костей; гистологические изменения подобны тем, которые характерны для рахита. Заболевание протекает на фоне низкого уровня активности щелочной фосфатазы в сыворотке и тканях.

39.2.5.2. Обызвестление мягких тканей

Патологическое отложение Са может происходить в различных тканях. Ярким примером метастатического окостенения является *оссифицирующий миозит*. В коже, сухожилиях, связках и клапанах сердца такое обызвестление происходит в области коллагеновых волокон, а во внутренней оболочке крупных сосудов, например аорты, в зоне эластиновых волокон.

39.3. Зубы

Зуб состоит из трех слоев кальцифицированной ткани. Полость зуба заполнена пульпой; в ней находятся кровеносные сосуды и нервные окончания; пульпа окружена дентином, основной кальцифицированной тканью. На выступающей части зуба дентин покрыт эмалью; погруженные в челюсть корни зуба покрыты цементом. По составу цемент сходен с трубчатой костью. Дентин является твердым, плотным образованием; он почти на 75% состоит из минералов. Еще тверже и плотнее эмаль; в ней на долю минералов приходится около 98%. Органический матрикс дентина и цемента сходен с матриксом кости. Фибриллярный белок эмбриональной эмали очень богат пролином и содержит оксипролин (табл. 38.1). При формировании эмали сначала образуется белковый матрикс, который затем обызвестляется. В полностью сформировавшейся эмали белка практически не остается; она содержит лишь очень небольшое количество низкомолекулярных пептидов, почти не содержащих пролина и оксипролина. Кристаллы гидроксиапатита в эмали гораздо крупнее, чем в дентине, цемента или костях. Как показал анализ, в эмали меньше Mg^{2+} , CO_3^{2-} , Na^+ и ряда других неорганических ионов, чем в дентине. Введенный $^{32}P_i$ обменивается с P_i зуба. Обновление P_i в дентине происходит приблизительно в

6 раз медленнее, чем в длинных костях, но в 15—20 раз быстрее, чем в эмали. Такой сравнительно медленный обмен минеральных компонентов зуба согласуется с их стабильностью в условиях, потенциально благоприятных для декальцификации, например при беременности и недостатке витамина D.

39.3.1. Фтор и кариес

Первые сведения о связи между фтором и состоянием зубов были получены при эпидемиологическом исследовании этиологии заболевания, получившего название *пятнистой эмали*. Оно начинается с появления тусклых меловых пятен, неравномерно рассеянных по поверхности зуба; далее на этих местах появляются углубления, которые иногда окрашены в желтый или темно-коричневый цвет. Обызвествление зуба при этом нарушается, а цементирующее вещество может отсутствовать. Заболевание наблюдается только у людей, употребляющих воду, в которой содержится избыток фтора (1,5 мг/л), на протяжении всего периода развития зубов. С другой стороны, кариес зубов очень редко возникает у людей, потребляющих питьевую воду, содержащую не менее 0,9 мг/л фтора. Обогащение водопроводной воды фтором до концентрации 1,0 мг/л привело к значительному снижению возникновения кариеса у населения. После того как формирование зубов полностью закончилось, фтор уже не влияет на возникновение кариеса. Механизм действия фтора не выяснен. Поскольку используемые количества фтора слишком малы, чтобы тормозить бактериальный рост, то, следовательно, он каким-то образом усиливает способность зубов противостоять влиянию кариогенных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Bickel H., Stern J., eds., *Inborn Errors of Calcium and Bone Metabolism*, University Park Press, Baltimore, 1976.
- Bourne G. H., ed., *The Biochemistry and Physiology of Bone*, 2d ed. vols. 1—3, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Carafoli E., Clementi F., Drabikowski W., Margreth A., eds., *Calcium Transport in Contraction and Secretion*, North-Holland Publishing Co., Amsterdam and New York, 1975.
- Jowsey J., *Metabolic Diseases of Bone*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.
- McIntyre I., ed., *Calcium Metabolism and Bone Disease*, vol. 1, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
- McLean F. C., Urist M. R., *Bone: Fundamentals of the Physiology of Skeletal Tissue*, 3d ed., The University of Chicago Press, Chicago, 1968.
- Miles A. E. W., ed., *Structural and Chemical Organization of Teeth*, vols. I and II, Academic Press, Inc., New York, 1967.

- Nicols G., Jr., Wasserman R. H.*, eds., *Cellular Mechanisms for Calcium Transfer and Homeostasis*, Academic Press, Inc., New York, 1971.
- Rasmussen H., Bordier P.*, *Bone Cells and Their Functions*, The William and Wilkins Company, Baltimore, 1971.

Обзорные статьи

- Glimcher M. J.*, Molecular Biology of Mineralized Tissues with Particular Reference to Bone, *Rev. Mod. Phys.*, **31**, 359—393, 1959.
- Kretsinger R. H.*, Calcium-binding Proteins, *Annu. Rev. Biochem.*, **45**, 239—266, 1976.
- Lehringer A. L.*, Mitochondria and Calcium Ion Transport, *Biochem. J.*, **119**, 129—138, 1970.
- Rasmussen H.*, Ionic and Hormonal Control of Calcium Homeostasis, *Am. J. Med.*, **50**, 567—588, 1971.
- Rasmussen H., Goodman D. B. P.*, Relationships Between Calcium and Cyclic Nucleotides in Cell Activation, *Physiol. Rev.*, **57**, 421—509, 1977.

Глава 40

ГЛАЗ

Проникающий в глаза свет проходит через слезную жидкость на передней поверхности глазного яблока, затем через роговицу, водянистую влагу, хрусталик и стекловидное тело и лишь после этого попадает на светочувствительный аппарат сетчатки. Слезная жидкость и водянистая влага были описаны ранее (гл. 34). Теперь рассмотрим кратко сведения о роговице, хрусталике и сетчатке, а затем фотохимию зрения.

40.1. Структура, состав и метаболизм

Склера и конъюнктива состоят в основном из коллагеновых фибрилл и мукопротеидов. Склера содержит хондроитинсульфаты А, В и С (разд. 38.4.1.2). Она непрозрачна, так как коллагеновые фибриллы в ней переплетаются, тогда как в прозрачной роговице все фибриллы расположены параллельно.

Роговица состоит из многих слоев. Ее толщина и прочность определяются главным образом коллагеновой стромой. Так же как и склера, которая окружает большую часть глазного яблока, строма является соединительной тканью мезенхимального происхождения. Строма прозрачна, потому что все ее коллагеновые фибриллы одинаковы по толщине, тонки и единообразно расположены (вследствие чего свет, который они рассеивают, гасится в результате интерференции). Фибриллы склеры крупнее, различной толщины и расположены нерегулярно; поэтому она непрозрачна. Находящиеся между фибриллами стромы полисахариды обуславливают способность ткани к сильному набуханию и поддерживают упорядоченное расположение фибрилл. Строма отличается от других видов соединительной ткани тем, что содержит кератансульфат I (разд. 38.4.1.4) в качестве основного гликозаминогликана.

Способность стромы роговицы к набуханию создает тенденцию к насыщению жидкостью, что может приводить к отеку ткани и последующему ее помутнению. Эта тенденция уравнивается противодействием клеток, выстилающих роговицу. Внутренняя

поверхность роговицы покрыта одним слоем клеток — эндотелием. Эндотелий вполне проницаем для растворенных веществ, но в то же время обладает системой активного транспорта ионов, которая постоянно откачивает жидкость из стромы. Что является движущей силой этого механизма, пока неясно, но в последнее время получены некоторые данные, свидетельствующие о важном значении переноса иона бикарбоната.

Внешняя поверхность роговицы покрыта многослойным эпителием. Эта практически непроницаемая мембрана, вероятно, играет роль барьера, препятствующего всасыванию слезной жидкости. Эпителий хорошо иннервирован и содержит высокие концентрации ацетилхолина, а также соответствующие ферменты — ацетилхолинэстеразу и холинацетилтрансферазу.

Пожалуй, наиболее примечательная черта метаболизма роговицы — это преобладание фосфоглюконатного окислительного пути, использующего около 50% потребляемой глюкозы. Высокий уровень пиридиновых нуклеотидов и интенсивное потребление O_2 указывают на активный обмен веществ в клеточных слоях роговицы.

Питание роговицы представляет особую проблему, поскольку в ней отсутствуют капилляры. Кроме того, благодаря высокой проницаемости эндотелия попадающие в роговицу из периферических кровеносных сосудов питательные вещества не успевают продиффундировать к центру роговицы — они либо метаболизируются, либо переходят в водянистую влагу. Таким образом, последняя оказывается основным источником большей части питательных веществ, включая глюкозу. Исключение составляет O_2 , который может проникать из воздуха через непроницаемый эпителий благодаря свойству растворяться в липидном слое мембран. Таким образом, роговица снабжается кислородом с обеих поверхностей. Уменьшение притока кислорода при использовании контактных линз приводит к метаболическим нарушениям и помутнению роговицы.

Хрусталик прозрачен, с возрастом желтеет, имеет эктодермальное происхождение и состоит из одного слоя эпителиальных клеток на передней поверхности и из клеток, называемых *фибриллами хрусталика*. Капсула хрусталика содержит коллаген, богатый оксилизином, δ -гидроксильная группа которого образует О-гликозидную связь с глюкозилгалактозой. Изучены некоторые белки хрусталика: α -, β - и γ -кристаллины. У быка основным белком хрусталика является α -кристаллин, на долю которого приходится 75% суммарного белка. Он состоит из двух цепей: А (173 аминокислотных остатка) и В (175 остатков), обладающих высокой степенью гомологии первичной структуры. Цепи агрегируют, образуя белок с молекулярной массой около 10^6 . С возрастом А- и В-цепи изменяются вследствие протеолиза (который приводит к потере

аминокислот на конце цепи) и дезамидирования. Агрегация α -кристаллина приводит к развитию усиливающейся мутности в центральной области ядра хрусталика.

Хрусталик обладает системами активного транспорта аминокислот, глюкозы и неорганических ионов. Главным внутриклеточным катионом является K^+ , а внеклеточным — Na^+ . Обмен веществ в хрусталике протекает медленно. Для него характерен прежде всего гликолиз, наряду с которым функционирует также и фосфоглюконатный путь окисления.

Обмен углеводов в хрусталике заметно нарушается при диабете; увеличивается содержание глюкозы, фруктозы и сорбита; замедляется образование АТФ и включение аминокислот в белки хрусталика. Аккумуляция сорбита является этиологическим фактором возникновения катаракты при диабете и вызывает гиперосмотический эффект, сходный с тем, который наблюдается при катарактах, индуцируемых галактозой (см. ниже).

В периферических областях хрусталика имеется АТФ и не обнаруживается фосфокреатин, тогда как ядро хрусталика содержит фосфокреатин и относительно мало АТФ. Таким образом, в центральной области, сравнительно удаленной от кислорода и глюкозы, которые попадают в хрусталик только из водянистой влаги путем диффузии, аккумулируются богатые энергией фосфатные соединения; во внешних слоях в них нет необходимости. Не совсем ясно, как используется аккумулированная энергия. Можно, однако, предположить, что она важна для стабилизации структуры. Если поместить хрусталик в анаэробные и асептические условия, то его белки подвергаются протеолизу под действием двух протеиназ, активных в широком диапазоне pH; в хрусталике имеется также лейцинаминопептидаза.

Белки хрусталика синтезируются в основном в его внешнем периферическом слое. Хрусталик — один из самых богатых источников глутатиона, причем в корковом слое содержится до 600 мг глутатиона на 100 г ткани. С помощью радиоактивного глицина было установлено, что период полураспада глутатиона в хрусталике равен 30 ч. Другой восстановитель — аскорбиновая кислота — находится в хрусталике в концентрации порядка 30 мг/100 г ткани; это почти в 20 раз превышает ее содержание в плазме крови.

В хрусталике обнаружено несколько аналогов глутатиона, содержащихся в меньших количествах, причем в каждом из них заменен остаток цистеина. В офтальмовой кислоте цистеин заменен α -аминомасляной кислотой, в норофтальмовой кислоте — аланином, в S-сульфоглутатионе — S-сульфоцистеином, а в другом трипептиде — S-(α,β -дикарбоксиэтил)цистеином. Значение этих трипептидов неизвестно. Офтальмовая кислота является мощным ингибитором глиоксалазы (разд. 14.8.1).

Метаболические нарушения в хрусталике приводят главным

образом к развитию *катаракты*, или помутнению хрусталика, вследствие изменений в белках и образования плотных фиброзных агрегатов. На ранних стадиях развития старческой катаракты усиливается гидратированность хрусталика; на поздних стадиях наблюдается выделение жидкости из него. В процессе развития старческой катаракты $[Na^+]$ в хрусталике увеличивается, а $[K^+]$ падает. Позже возрастает также $[Ca^{2+}]$ внутри хрусталика; этот показатель лежит в основе классификации стадий развития катаракты. Кроме того, набухший хрусталик теряет белок, возможно в результате изменений проницаемости мембран, протеолитической активности и/или нарушения синтетических процессов. Из хрусталика диффундируют аминокислоты. Его размеры уменьшаются. Аналогичные изменения описаны при катарактах у больных диабетом.

Катаракта возникает при различных состояниях, при которых увеличена концентрация моносахаридов в плазме крови; особенно часто это происходит у молодых животных. При сахарном диабете в хрусталике накапливается фруктоза и сорбит, тормозится обмен глюкозы, снижается $[ATP]$, а также скорость белкового синтеза. Однако причины возникновения катаракты до сих пор неясны. При галактоземии в хрусталике накапливаются дильцит в количестве, достаточном для существенного повышения осмотического давления и последующего разрушения фибриллярных структур в хрусталике. Акумуляция галактозо-1-фосфата ингибирует в хрусталике гликолиз. Было показано, что помутнение хрусталика, вызванное ксилозой, обратимо в отличие от помутнения, вызванного диабетом или диетой, богатой галактозой. При обратном развитии процесса происходит восстановление нормального фосфоглюконатного окислительного пути, который в помутневшем хрусталике подавлен. Показано, что паратиреоидэктомия снижает потребление глюкозы и образование лактата в хрусталике молодых крыс. При добавлении паратиреоидного гормона к ткани хрусталика *in vitro* эти процессы восстанавливались до нормы. Легкое помутнение хрусталика часто наблюдается на ранних стадиях гипопаратиреоидизма (гл. 43), при неполноценном питании и после отравления некоторыми лекарствами.

Внутренняя поверхность глазного яблока выстлана темным (абсорбирующим свет) веществом, предотвращающим отражение света внутри глаза (которое приводило бы к искажению изображения). Этим веществом является меланин пигментного эпителия и сосудистой оболочки, находящихся между склерой и нервной тканью сетчатки. Меланин определяет также окраску радужной оболочки глаза. Если в ней есть меланин, глаза имеют «карий» цвет. Голубого пигмента в глазах нет. Глаза кажутся голубыми вследствие отражения света стромой радужной оболочки и поглощения ею других цветов с большей длиной волны.

Сетчатка — светочувствительный аппарат глаза. Здесь детектируется энергия кванта света, и отсюда посылаются импульсы по зрительному нерву в кору головного мозга. Среди всех тканей организма сетчатка выделяется самой высокой скоростью поглощения O_2 в расчете на единицу массы ткани; она характеризуется активным фосфоглюконатным окислительным путем, интенсивным аэробным гликолизом и RQ, равным 1.

Основным эндогенным субстратом дыхания сетчатки является лактат. Цикл лимонной кислоты значительно активируется по мере формирования фоторецепторов. Внутривенное введение иодацетата приводит к избирательному токсическому действию на сетчатку, что указывает на прямую зависимость зрительной функции клетки от гликолиза.

Нервная ткань представлена в сетчатке в основном сетью синапсов и поэтому богата ацетилхолином, ацетилхолинэстеразой и холинацетилазой.

Девять слоев нервных клеток сетчатки совершенно прозрачны. Подстилающий пигментный эпителий и рассеянный пигмент, находящийся в сосудистой оболочке, образуют почти черный абсорбирующий слой. Поскольку сосудистая оболочка хорошо снабжается кровью, то отраженный свет является в основном красным.

У многих животных позади сетчатки имеется зеркалоподобная структура, которая называется *tapetum lucidum*. При тусклом освещении непоглощенный свет сетчаткой свет отражается этой структурой и проходит через светочувствительные клетки вторично. Это обостряет зрение при слабом свете. *Tapetum lucidum*, отражая свет, создает характерное свечение глаз у кошек и собак ночью. У плотоядных отражательная способность *tapetum lucidum* обусловлена определенным расположением кристаллов комплекса цинка и цистеина. У многих рыб, земноводных и пресмыкающихся *tapetum lucidum* образована кристаллами гуанина, которые откладываются в сосудистой оболочке и в пигментном эпителии и служат в качестве отражателя. Кристаллы гуанина довольно крупные и расположены так, что одна из поверхностей кристалла образует угол приблизительно 45° по отношению к поверхности зрительных клеток.

40.2. Фотохимия зрения

Падающий на сетчатку свет поглощается и трансформируется в другую форму энергии. Вещества, поглощающие свет, являются по определению пигментами, и первые стадии зрительного процесса связаны с пигментами сетчатки. При действии света первоначально осуществляются по крайней мере три реакции: 1) фотохимическая реакция, при которой пигмент поглощает свет и при этом каким-то образом изменяется; 2) независимая от света инициация нервного импульса первичными фотопродуктами первой реакции; 3) также независимая от света химическая регенерация пигмента из продуктов первой реакции или из других веществ. После возникновения нервного импульса процесс далее развивается, по-ви-

димому, подобно другим сенсорным процессам. То что постулированные выше реакции имеют химическую основу, было показано при исследовании светочувствительного пигмента *родопсина*.

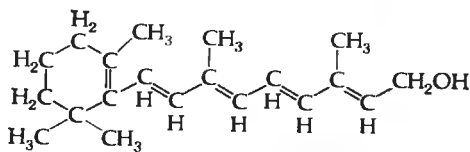
У человека сетчатка содержит два типа рецепторных клеток, — палочки и колбочки, погруженные в матрикс из гликозаминогликанов и гликопротеидов. У животных, которые видят только при хорошем освещении (*дневное зрение*), таких, например, как голуби, в сетчатке имеются только колбочки, а у таких животных, как сова, обладающих *ночным* или *тусклым зрением*, имеются только палочки. У человека по периферии сетчатки располагаются только палочки, участвующие в зрительном процессе прежде всего при слабом освещении. У животных, обладающих только палочками, нет цветового зрения, так как рецепция цветов — функция колбочек. Большинство позвоночных имеют и палочки, и колбочки; отдельные виды обладают одним типом рецепторных клеток.

40.2.1. Палочковое зрение

40.2.1.1. Родопсин

Палочки содержат *родопсин*, или *зрительный пурпур*. Это термолabileный гликопротеид ($M\ 35\ 000$), нерастворимый в воде, но растворимый в водных растворах детергентов, таких, как желчные кислоты, дигитонин, олеат натрия. Спектр поглощения родопсина имеет типичный для белков максимум при 275 нм и, что более важно, широкую полосу поглощения в видимой области с максимумом при 500 нм. Определение палочкового зрения человека при слабом освещении показало, что кривая чувствительности совпадает с кривой спектрального поглощения родопсина в видимой области (рис. 40.1); это позволило сделать заключение, что фотоувствительным материалом палочек служит родопсин.

При обесцвечивании родопсин диссоциирует с образованием белка *опсина* и каротиноида *ретинала* (раньше его называли ретинен или альдегид витамина A_1). При инкубации обесцвеченных сетчаток в условиях комнатной температуры ретиналь восстанавливается до *ретинола* (витамина A_1), т. е. соответствующего спирта.



витамин A_1 (ретинол)

Ретиналь и ретинол содержат 5 двойных связей и могут находиться в различных конфигурациях. Синтетический ретинол

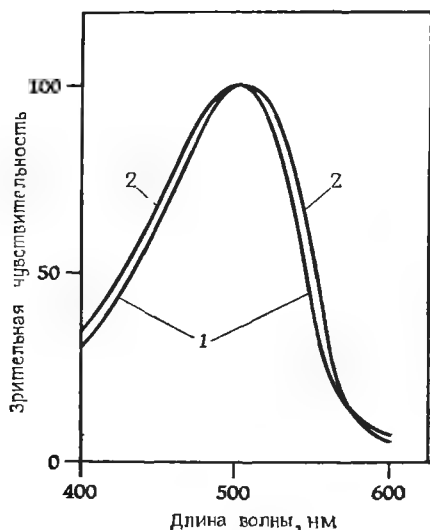
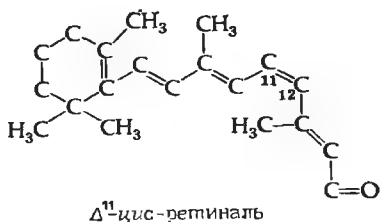
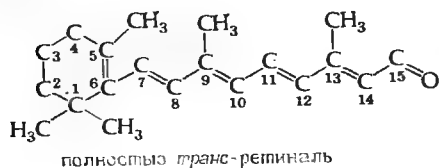


Рис. 40.1. Сравнение светочувствительности палочек и поглощения родопсина при разных длинах волн. Кривая светочувствительности построена с учетом эффектов, возникающих при прохождении света через оптические среды глаза. 1 — светочувствительность палочек; 2 — поглощение родопсина. [Hecht S., Shlaer S., Pirenne M. H., J. Gen. Physiol., 25, 819 (1942).]

(витамин A_1), ретинол из печени млекопитающих, а также ретиналь, освобождающийся при диссоциации родопсина, имеют полностью *транс*-форму. *транс*-Ретиналь не может соединяться с опсином; родопсин образуется при связывании опсина с 11-*цис*-ретиналем. Эти структуры приведены ниже; атомы водорода не указаны.



При низких температурах (-268°C) можно проводить наблюдения за трансформацией родопсина при его облучении короткими вспышками интенсивного света определенной длины волны (рис. 40.2). Путем постепенного повышения температуры раствора оказалось возможным идентифицировать ряд промежуточных веществ, которые образуются из продукта начального фотохимического процесса в результате тепловых реакций. Цифра-индекс около названия каждого вещества означает длину волны в максимуме поглощения данного соединения. В итоге происходит диссоциация *транс*-ретиноаля и опсина. На рис. 40.2 приведена схема процесса, протекающего в основном одинаково в сетчатке и растворе.

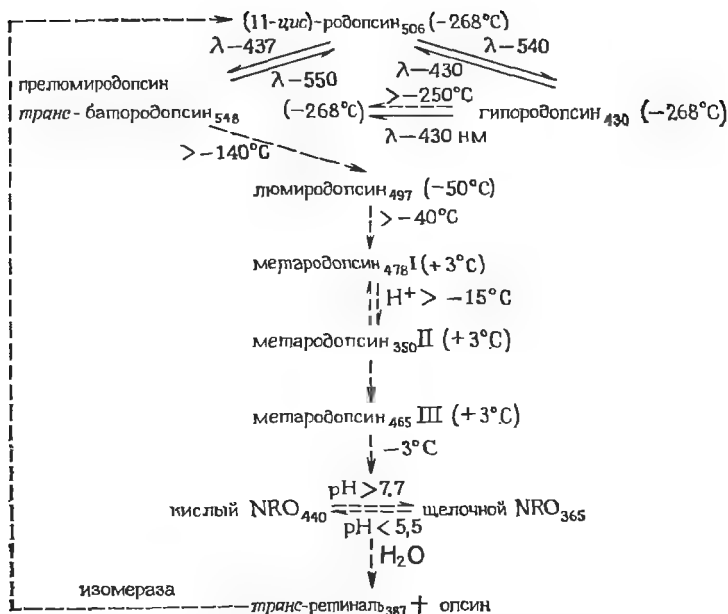


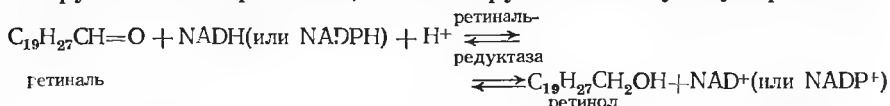
Рис. 40.2. Стадии обесцвечивания родопсина. Индексы указывают длину волны максимума поглощения каждого интермедиата. Первый интермедиат, прелюмиродопсин или батородопсин₅₄₈, содержит *транс*-ретиаль. NRO — N-ретинилиденопсин — интермедиат, в котором связь между ретиналем и опсином (шиффово основание) может быть восстановлена боргидридом. NRO меняет окраску при изменении pH среды и спонтанно гидролизуетсся с образованием опсина и *транс*-ретиная. [Abrahamson E. W., Acc. Chem. Res., 8, 101 (1975).]

Превращение родопсина в опсин и ретиаль является эндергическим процессом, протекающим за счет энергии поглощения фотона. После образования батородопсина (прелюмиродопсина) путем изомеризации одной двойной связи все последующие стадии протекают спонтанно.

При обработке родопсина боргидридом в темноте никакой обнаруживаемой реакции не происходит. Однако на свету воздействие того же реагента приводит к образованию стабильной связи ретинил—CH₂—NH—опсин между ретиналем и ϵ -аминогруппой остатка лизина. Это показывает, что восстановление может происходить только после конформационных изменений белка. Действительно, результаты сравнения обесцвеченного и необесцвеченного родопсина методами дисперсии оптического вращения, циркулярного дихроизма и данные сопоставления спектров поглощения согласуются с представлением о конформационных изменениях белка. Далее, опсин легче, чем родопсин, денатурируется кислота-

ми, щелочами и при нагревании. Обесцвечивание сопровождается экспонированием двух сульфгидрильных групп и одной протон-связывающей группы с $pK' = 6,6$, вероятно имидазола остатка гистидина. В то же время природа связи между 11-*цис*-ретиналем и опсином не установлена; *in vivo* родопсин находится в окружении липидов, среди которых преобладают фосфоглицериды; они могут иметь существенное значение для связывания.

Регенерация родопсина — экзергонический процесс, который протекает спонтанно в результате реакции между опсином и 11-*цис*-ретиналем. Поскольку конечным продуктом обесцвечивания является *транс*-ретиноаль, то должны быть механизмы для реизомеризации хромофора. Самый простой путь изомеризации осуществляется в результате поглощения *транс*-ретиналем сравнительно коротковолнового света (380 нм). Однако этот процесс протекает медленно и только при очень интенсивном освещении. В сетчатке обнаружена дегидрогеназа, катализирующая следующую реакцию:



Ретиноаль-редуктаза сходна с одним из изоферментов алкогольдегидрогеназы печени, которая также способна *in vitro* катализировать эту реакцию. В изолированной системе равновесие реакции сильно смещено в сторону образования спирта.

Предполагается, что *транс*-ретинол превращается в 11-*цис*-форму ретинолизомеразой, но об этом ферменте ничего неизвестно. Главным местом превращения как спирта, так и альдегида в *цис*-изомеры является, вероятно, печень, где этот процесс должен протекать при участии фермента. Рассматриваемые превращения изображены на рис. 40.3.

Из печени ретинол транспортируется в виде комплекса с ретинолсвязывающим белком (разд. 29.2.3) плазмы (РСБ). Этот комплекс быстро захватывается пигментным эпителием — одиночным слоем клеток, прилегающим к наружным сегментам фоторецепторных клеток, которые обладают специфическими рецепторами к комплексу РСБ-ретинол. РСБ может связывать различные изомеры ретинола и ретиналя в соотношении 1 : 1.

В сетчатке intactных животных при постоянном освещении имеет место устойчивое равновесие, при котором скорость обесцвечивания родопсина равна скорости его регенерации. В темноте регенерация родопсина достигает максимума. При недостатке в пище витамина А развивается ночная слепота (*никталопия*). При этом в сетчатке понижено содержание родопсина, и его регенерация протекает значительно медленнее, чем в норме.

Содержание витамина А в пище можно оценить по величине *зрительного порога*, который определяется по минимальной интен-

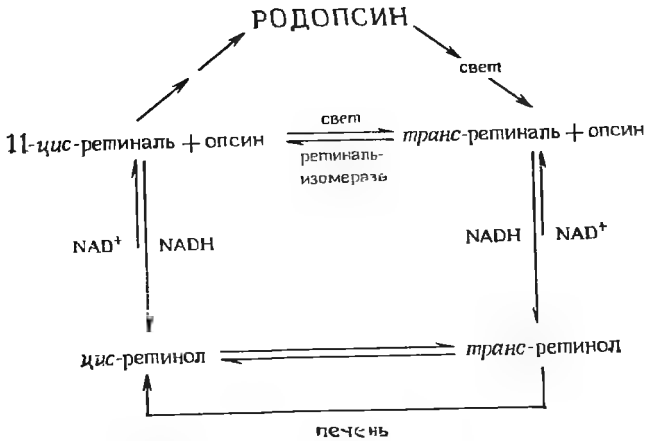


Рис. 40.3. Превращения каротиноидов в зрительном цикле.

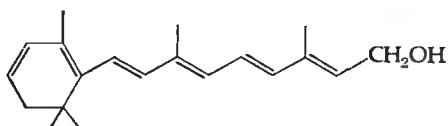
сивности света, вызывающей зрительные ощущения. Темновая адаптация заключается в снижении величины порога, она наступает после некоторого времени пребывания в темноте. У человека максимальная темновая адаптация развивается приблизительно за 25 мин. У людей, находившихся на диете с пониженным содержанием витамина А, происходит возрастание зрительного порога, т. е. для возникновения зрительного ощущения необходимо более интенсивное освещение. В клинических случаях недостаточности витамина А зрительный порог после полной темновой адаптации может оказаться в 100 и более раз выше, чем в норме.

С давних времен известно, что развившуюся у человека ночную слепоту можно вылечить, принимая с пищей печень или экстракт печени. Но только в 1920—1925 гг. было показано, что лечебным фактором при такой диете является необходимый для человека витамин А. Ночная слепота обычна при голодании, она может наблюдаться в тех районах земного шара, где потребление витамина А недостаточно (гл. 51).

40.2.1.2. Порфиросин

Сетчатка млекопитающих, птиц, амфибий, морских рыб и беспозвоночных содержит родопсин с максимумом поглощения около 500 нм, в сетчатке же всех истинно пресноводных рыб находится светочувствительный пигмент с максимумом поглощения около 522 нм. Этот пигмент назван *порфиросином*. Сетчатка лососевых рыб, которые развиваются в пресной воде и мигрируют в море, содержит оба пигмента, но преимущественно порфиросин. Сетчатка взрослой лягушки содержит родопсин, однако в сетчатке головастика лягушки-быка находится порфиросин. Изменения в зрительной системе происходят в процессе превращения головастика в лягушку.

Подобно родопсину, система порфиросина претерпевает циклические изменения обесцвечивания и регенерации, в которых ретинол₂ и ретиналь₂ заменяют соответствующие аналоги системы родопсина. Порфиросин представляет собой конъюгированный белок, содержащий каротиноид ретиналь₂, максимум поглощения которого смещен по сравнению с ретиналем₁ приблизительно на 22 нм в сторону красного цвета. Смещение того же порядка обнаружено и в спектрах поглощения соответствующих спиртов. Витамин А₂ отличается от А₁ тем, что содержит дополнительную сопряженную двойную связь в кольце.



витамин А₂ (ретинол₂)

В случае порфиросина, так же как и всех других изученных пигментов (см. ниже иодопсин), в состав светочувствительного белка входит 11-*цис*-ретиналь. Все зрительные пигменты содержат ретинали, являющиеся производными витаминов либо А₁, либо А₂; различия между пигментами у животных разных видов обусловлены опсинами.

40.2.2. Образование нервного импульса

В палочковых клетках позвоночных родопсин составляет более половины всех белков «колонки», которая состоит из приблизительно 1000 тонких дисков (в каждом диске около 30 000 молекул родопсина), уложенных друг на друга перпендикулярно длинной оси наружного сегмента клетки. Эти диски образуются на протяжении всей жизни организма, перемещаются по клетке вверх и на самом удаленном ее конце отделяются и фагоцитируются близлежащими клетками пигментного эпителия. У крыс вся колонка обновляется каждые 2—3 недели. Диск представляет собой миниатюрный закрытый мешочек, способный работать как осмометр, съезжаясь или разбухая при изменениях внешнего осмотического давления. Молекулы родопсина должны лежать в плоскости диска перпендикулярно электрическому вектору проходящего света, но неупорядоченно, поскольку глаз не отличает плоскополяризованный и неполяризованный свет (рис. 40.4,а). Липиды мембраны диска представлены в основном фосфолипидами с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот, преимущественно докозагексеновой кислоты с шестью двойными связями; холестерина в них мало. Схема палочковой клетки позвоночных изображена на рис. 40.4,б.

Разность потенциалов между наружным и прилегающим сегментами составляет в темноте около 300 мкВ. Постоянный поток ионов Na⁺ выходит из прилегающего сегмента и поступает в наружный. Плотность тока такова, что все катионы клетки могут

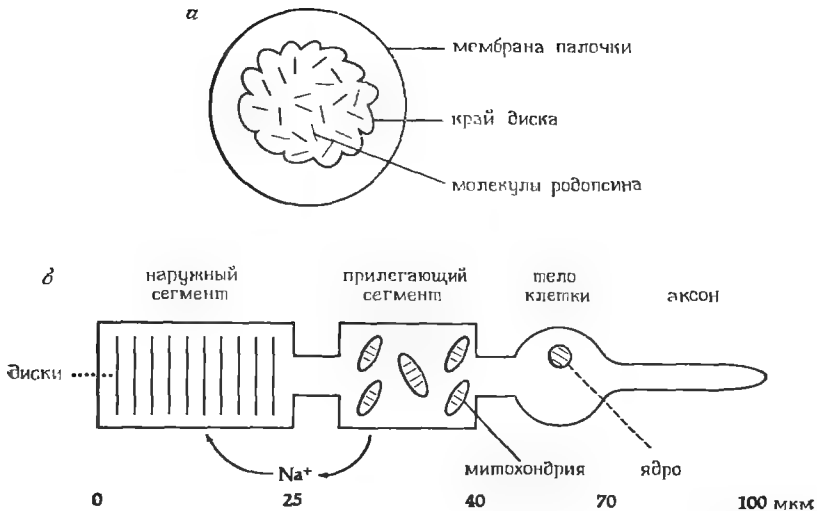


Рис. 40.4. *а* — поперечное сечение наружного сегмента палочки; *б* — схематическое изображение палочки позвоночных.

быть обменены за 1 мин. С этим связана высокая скорость потребления O_2 , необходимого для генерации митохондриями требуемого количества АТФ, используемого Na^+, K^+ -зависимой АТФазой катионного насоса. Так, одномоментная обработка сетчатки убаином или цианидом приводит к исчезновению темнового потенциала и темнового тока; такой же эффект наблюдается в отсутствие Na^+ в окружающей жидкости.

При освещении наружного сегмента одиночной вспышкой света резко изменяется знак потенциала и ток в течение короткого отрезка времени течет в сторону, противоположную темновому. Это можно обнаружить, если одна молекула родопсина поглощает только один фотон и при этом возникает ток, противоположный темновому, эквивалентный перемещению приблизительно 50 000 ионов. Количество поглощенных фотонов, приходящееся на 1 палочку, определяет скорость и величину изменения потенциала и плотность тока. Когда на каждую палочку приходится около 30 фотонов, возникает ток, равный половине максимального, а 100 фотонов на клетку вызывают максимальный ответ. При поглощении большого избытка света палочка становится рефрактерной. После этого для восстановления нормального темнового тока может понадобиться целый час. В течение этого времени палочка не реагирует на освещение. Это *темновая адаптация*. При полной темновой адаптации сетчатки она воспринимает такую слабую

вспышку света, когда один фотон приходится на одну из 5—7 палочек.

Очевидно, эти явления связаны с конформационными изменениями в молекуле активированного родопсина и, вероятно, происходят на первой стадии, при образовании батородопсина (рис. 40.3) со скоростью, необходимой для осуществления соответствующих изменений электрического потенциала клеточной мембраны. Поскольку обнаружено изменение свойств именно мембран палочек и поскольку молекулы родопсина не участвуют в резонансной передаче энергии, характерной для состыкованных молекул хлорофилла (разд. 16.3.3), представляется вероятным, что все молекулы родопсина в клетке функционируют эквивалентно. Наиболее привлекательная из существующих в настоящее время гипотез предполагает, что конформационное изменение родопсина приводит к освобождению из дисков ионов Ca^{2+} ; это сопровождается изменением в состоянии мембран по аналогии с предполагаемой ролью Ca^{2+} в сокращении мышц (см. разд. 36.1.3 и след.) и в синтаптической передаче (разд. 37.1.2.2).

При освещении одиночными вспышками яркого света искусственных мембранных пузырьков, содержащих родопсин, фосфатидилхолин и $^{45}\text{Ca}^{2+}$, из них быстро высвобождаются ионы Ca^{2+} . Если в пузырьки ввести ^3H -инулин, то такое же отвращение не освобождает его из пузырьков. Эти и другие эксперименты согласуются с предположением о том, что родопсин является трансмембранным белком, функционирующим как канал, который регулирует проницаемость мембраны для Ca^{2+} вследствие изменения конформации при поглощении света. В связи с рассматриваемыми процессами интересно вспомнить о свойствах бактериального родопсина и его роли в транспорте H^+ (разд. 12.5.5.1).

В наружных сегментах палочек весьма высока активность *аденилатциклазы*. В фоторецепторах лягушки фермент активируется светом. Это позволяет предположить, что он выполняет важную роль в зрительной рецепции. Значение cAMP подтверждается также наблюдениями, показавшими, что дофамин (разд. 37.1.2.4), являющийся, вероятно, главным нейромедиатором в сетчатке, активирует аденилатциклазу и таким образом повышает уровень cAMP в интактной ткани.

40.2.3. Колбочковое зрение

Пигменты, участвующие в колбочковом зрении, представляют большой интерес, так как колбочки являются доминирующим чувствительным элементом человеческой сетчатки и ответственные за цветовое зрение. Согласно трехцветовой теории Юнга — Гельмгольца, цветовое зрение обеспечивается по крайней мере тремя пигментами колбочек. У человека спектральная чувствительность пиг-

ментов колбочек максимальна при 555 нм, что указывает на отличие фоточувствительных пигментов колбочек от родопсина палочек.

Поскольку порог зрительной рецепции у колбочек в 50—100 раз выше, чем у палочек, можно сделать вывод, что в колбочках пигмент присутствует в относительно небольших количествах. Дигитонинный экстракт сетчатки кур, которая образована главным образом колбочками, содержит не только родопсин, но еще вещество со спектром поглощения, хорошо соответствующим спектральной чувствительности центрального углубления сетчатки. Этот пигмент, *иодопсин*, имеет спектр поглощения с максимумом при 555 нм и содержит ретиналь, однако его белковый компонент отличается от опсина палочек. Превращения иодопсина протекают по стадиям, сходным с описанными выше для родопсина. Иодопсин содержит 11-*цис*-ретиналь, а конечными продуктами являются опсин и полностью *транс*-изомер.

Снятие спектров поглощения одиночных колбочек человека до и после обесцвечивания выявило наличие трех разных пигментов, причем в каждой колбочке присутствует пигмент одного типа. Максимумы поглощения этих трех пигментов после внесения поправки на поглощение ксантофилла, присутствующего в хрусталике и в желтом пятне сетчатки, находятся около 430 нм (синий), 540 нм (зеленый) и 575 нм (красный). Таким образом, наличие этих трех пигментов согласуется с предсказаниями трехцветовой теории. После обесцвечивания изолированного препарата сетчатки человека красный и зеленый пигменты регенерируют при инкубации с 11-*цис*-ретиналем в темноте. Таким образом, создается впечатление, что во всех рассматриваемых системах различные опсины соединены с одним и тем же ретиналем.

При определенном типе наследственной цветовой слепоты наблюдается отсутствие или пониженное содержание одного из пигментов колбочек. Поэтому при каждом типе цветовой слепоты можно оценить участие только двух из трех пигментов в цветовом зрении. Поскольку хромофор во всех пигментах, по-видимому, одинаков, то, следовательно, мутации затрагивают синтез определенного опсина; синтез красного и зеленого опсинов контролируется генами X-хромосомы, а синтез синего опсина контролируется генами аутосомы.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Dartnall H. J. A., ed., Photochemistry of Vision, vol. 7, pt. 1, The Handbook of Sensory Physiology, Springer-Verlag, New York, 1972.
Davson H., ed., The Eye, vols. I—IV, V—VI, Academic Press, Inc., New York, 1962, 1974.

- DeReuck A. V. S., Knight J.*, eds., *Color Vision*, Little, Brown and Company, Boston, 1965.
- Graymore C. N.*, ed., *Biochemistry of the Eye*, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Moses A.*, *Adler's Physiology of the Eye*, 5th ed., The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1970.
- Wolken J. J.*, *Biophysics and Biochemistry of the Retinal Photoreceptors*, Charles C. Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1966.

Обзорные статьи

- Bloemendal H.*, The Vertebrate Eye Lens: A Useful System for the Study of Fundamental Biological Processes on a Molecular Level, *Science*, **197**, 127—138, 1977.
- Bonting J. S.*, The Mechanism of the Visual Process, *Curr. Top. Bioenerg.*, **3**, 351—415, 1969.
- Hagins W. A.*, The Visual Process, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **1**, 131—158, 1972.
- Lerman S.*, Metabolic Pathways in Experimental Sugar and Radiation Cataracts, *Physiol. Rev.*, **45**, 98—122, 1965.
- Menger E. L.*, ed., Special Issue on the Chemistry of Vision, *Acc. Chem. Res.*, **8(3)**, 81—112, 1975.
- Morton R. A., Pitt G. A. J.*, Aspects of Visual Pigment Research, *Adv. Enzymol.*, **32**, 97—172, 1969.
- Wald G., Brown P. K.*, Human Color Vision and Color Blindness, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **30**, 345—361, 1965.

БИОХИМИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Глава 41

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Железы млекопитающих, секретирующие гормоны, получили название *эндокринных желез*. Термин *гормон* происходит от корня греческого языка, имеющего смысл «возбуждать», «приводить в движение». Гормоны функционируют как химические посредники, переносящие соответствующую информацию (или сигнал) в определенное место — клетку-мишень; это обеспечивается наличием у последней высокоспецифического рецептора, с которым связывается гормон. В результате взаимодействия гормона с рецептором инициируется определенная последовательность процессов, природа которых определяется как химическим строением гормона, так и типом клетки, которой принадлежит рецептор. Гормоны могут влиять на различные процессы — от транспорта ионов через плазматическую мембрану клетки-мишени до транскрипции генома.

Классические представления о действии гормонов, предполагающие транспорт гормона с кровотоком от места образования в эндокринной железе до органа-мишени и увеличение скоростей клеточных процессов под влиянием гормона, нуждаются в настоящее время в известном пересмотре. Некоторые гормоны могут проявлять свое действие в том же органе, в котором они образуются, или даже *in situ*. Хотя гормоны обычно ускоряют процессы, происходящие в клетке, они могут, однако, передавать информацию, приводящую к торможению этих процессов, и таким образом уменьшать параметры ответной реакции клеток.

В физиологических условиях для всех гормонов характерен относительно небольшой период полужизни, обычно порядка меньше 1 ч. Следовательно, для эффективного функционирования в качестве регуляторов, поддерживающих нормальное физиологическое состояние (принимая также во внимание, что процессы, стимулируемые гормонами, часто приводят к торможению их синтеза и секреции по механизму обратной связи), гормоны должны постоянно синтезироваться и секретироваться, действовать быстро и в то же время быстро инактивироваться.

Система циркуляции, по которой гормоны доставляются к тканям-мишеням, и нервная система служат в организме животных двумя главными путями передачи информации. Эти два коммуникационных пути обеспечивают функционирование в каждом органе механизмов интеграции большого числа реакций; в результате вместо изолированных, несогласованных (или даже «противодействующих») реакций наблюдается совокупность процессов, которые вписываются в гармоничный баланс нормально функционирующего организма. Нарушения этого баланса либо в условиях эксперимента, либо при патологии вызывают различные отклонения в метаболизме, изучение которых имеет важное значение для понимания процессов, протекающих в здоровом и больном организмах. Анатомической и биохимической основой интеграции обоих путей потока информации служит гипоталамус (см. ниже).

Помимо хорошо изученных гормонов в биологических жидкостях и тканях обнаружено большое число различных соединений, которые также влияют на скорости реакций, протекающих в клетках. К их числу относятся полипептиды, которые тормозят пролиферацию клеток; они оказались специфичными для данного органа-мишени (например, соответствующие полипептиды из кожи тормозят пролиферацию клеток кожи), но не обладающими видовой специфичностью. Ингибиторы этого типа получили название *халоны* (от греческого слова, имеющего смысл «ослаблять», «замедлять»). Халоны сильно влияют на скорость клеточных процессов; подобно кининам (разд. 35.4) и простагландинам (гл. 19) они могут продуцироваться клетками, не относящимися к эндокринной системе. Следует отметить, что некоторые гормоны также синтезируются в клетках, которые не принято рассматривать как эндокринные (например, в клетках слизистой оболочки желудка и кишечника, гл. 34).

Эндокринология изучает структуру и функцию эндокринных желез, продукты их секреции и другие соединения, выполняющие функции химических «посредников», а также последствия избыточного или недостаточного образования гормонов. При изучении гормона биохимик стремится установить его химическое строение, механизм синтеза и секреции, его метаболизм, а также механизм действия на клеточном и молекулярном уровнях.

41.1. Общие сведения о структуре гормонов, регуляции их секреции и механизме действия

41.1.1. Структура гормонов

Гормоны млекопитающих по химической природе можно разделить на три большие группы. Одну группу образуют белки и полипептиды (табл. 41.1); вторую группу — стероиды (табл. 41.2);

третью группу составляют небольшие молекулы, образующиеся в ходе метаболизма из аминокислот; эти соединения приведены в табл. 41.1.

Предшественниками ряда приведенных в табл. 41.1 полипептидных гормонов являются синтезируемые в соответствующих эндокринных железах более крупные молекулы, называемые *прогормонами*. В некоторых случаях продуктами рибосомального синтеза являются еще более крупные белки, называемые *препрогормонами*.

Следует напомнить, что в эукариотических клетках экстрацеллюлярные белки синтезируются на связанных с мембранами рибосомах (гл. 26). Было показано, что информационные РНК, полученные из связанных с мембранами рибосом клеток ряда эндокринных желез, имеют, по-видимому, общую структурную черту, а именно несколько дополнительных кодонов в области 5'-конца. При трансляции мРНК ряда прогормонов образуются полипептиды, имеющие на N-конце сходный дополнительный сегмент из 15—20 аминокислот, богатый гидрофобными аминокислотами. Эта последовательность, вероятно, распознается при ассоциации рибосом с эндоплазматическим ретикуломом. При добавлении микросом *in vitro* к транслирующей системе происходит отщепление дополнительного пептидного сегмента, занимающего N-концевое положение. У исследованных прогормонов расщепление полипептидной цепи происходит по связям Lys—Arg или Arg—Arg. Оно осуществляется в комплексе Гольджи, куда (после синтеза в шероховатом эндоплазматическом ретикуле) предшественник транспортируется за счет поставляющих энергию процессов при участии клеточных микрофиламентов и микротрубочек.

Образование прогормонов и препрогормонов в ряде эндокринных желез было продемонстрировано путем инкубации срезов желез в среде с изотопно мечеными аминокислотами. Изучение процесса внедрения меченых аминокислот в экстрагируемые тканевые белки (разделенные с помощью гель-хроматографии; см. гл. 5) показало, что вначале метка появляется в относительно крупных белках, а при продолжении инкубации она оказывается в молекулах, идентичных по размерам секретируемым гормонам.

В некоторых случаях предшественники гормонов, а также продукты, образующиеся наряду с гормонами при действии протеиназ на предшественники гормонов, могут появляться в системе циркуляции. Наличие предшественников установлено в настоящее время для ряда гормонов, например для инсулина и паратгормона. Взаимоотношения предшественник—гормон будут рассматриваться в последующих главах. Целесообразно, однако, прокомментировать некоторые аспекты этого феномена.

Образование предшественников биологически активных белков было давно установлено в случае протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта; превращение неактивных зимогенов

Таблица 41.1

Главные эндокринные железы, образующие белковые и полипептидные гормоны и гормоны, являющиеся производными аминокислот

Эндокринная железа	Гормон	Основное место действия	Основные процессы, подвергающиеся влиянию
Щитовидная железа	Тироксин и трийодтиронин Кальцитонин	Общее Скелет	Скорость метаболизма и потребление O_2 тканями Метаболизм Ca^{2+} и фосфата
Парашитовидная железа	Парагормон Кальцитонин	Скелет, почки, желудочно-кишечный тракт Скелет	То же »
Желтое тело	Релаксин	Лонное сочленение	Тонус мышц
Плацента	Гонадотропин Релаксин	То же, что и для аденогипофизарных гонадотропинов (LH и FSH) То же, что и для гормона желтого тела	Сходные (но не идентичные) с теми, на которые действуют аденогипофизарные гормоны То же, что и для гормона желтого тела
Мозговой слой надпочечников	Адреналин Норадреналин	Мышца сердца, гладкие мышцы, артериолы Печень и мышцы Жировая ткань Артериолы	Частота пульса и кровяное давление, сокращение большинства гладких мышц Гликогенолиз Освобождение липидов Сокращение, увеличение периферических сосудов Освобождение липидов
Поджелудочная железа	Инсулин	Жировая ткань	Утилизация углеводов, стимулирование синтеза белка Липогенез Гликогенолиз Освобождение липидов
за		Общее Жировая ткань Печень Жировая ткань	

Аденогипофиз

Панкреатический поли- пептид	Поджелудочная железа, аденогипофиз	Торможение секреции глюкагона и сомато- тропина
Лютеоотропин (пролактин) ^a	Печень	Усиление гликогенолиза
Лютеоотропин	Молочная железа	Проллиферация и инициация секреции молока
Адренотропный гормон (кортикотропин; ACTH)	Желтое тело	Проллиферация желтого тела; стимуля- ция секреции прогестерона
Тиреотропин (TSH)	Жировая ткань	Освобождение липидов
Соматотропин (гормон роста)	Щитовидная железа	Образование и секреция гормонов щито- видной железы
	Жировая ткань	Освобождение липидов
	Общее	Рост костей и мышц; анаболическое дей- ствие на метаболизм Ca^{2+} , фосфата и азота, на метаболизм углеводов и ли- пидов; увеличение содержания гликоге- на в мышцах и сердце

Лютенизирующий (или
стимулирующий интер-
стициальные клетки) гор-
моны (LH или ICSH)
Фолликулостимулирую-
щий гормон (FSH)

Яичники
Семеники
Яичники
Семенники
Клетки жировой ткани

α - и β -Липотропины

Нейрогипофиз

Окситоцин
Вазопрессин (антидиуретический гормон)
Когерин

Гладкие мышцы, особенно в матке
Молочная железа (в послеродовом периоде)
Артерии
Почечные каналы
Мышцы кишечника

Сокращение мышц, роды

Выделение молока

Кровяное давление
Реабсорбция воды
Регуляция ритма перистальтики кишечника

Продолжение			
Эндокринная железа	Гормон	Основное место действия ^а	Основные процессы, подвергающиеся влиянию
Промежуточная доля гипофиза	Меланоцитстимулирующий гормон (MSH)	Меланофорные клетки	Рассредоточение пигмента, сопровождающееся потемнением кожи
Шишковидная железа	Мелатонин, 5-окситриптофол	*	Агрегация пигмента, сопровождающаяся просветлением кожи
Тимус	Тимозин ^б	Половые железы	Функция половых желез
		Лимфоидные клетки	Стимуляция лимфоцитопоза, ускорение созревания иммунологически компетентных лимфоцитов; клеточный иммунитет
Желудочно-кишечный тракт ^а	Гастроин Соматостатин	Желудок Поджелудочная железа, аденогипофиз	Секреция кислот Торможение секреции глюкагона и соматостатина
	Секретин Холестистокнин	Поджелудочная железа ■	Секреция панкреатического сока Секреция ферментов поджелудочной железы
		Желчный пузырь	Сокращение и опорожнение

^а Имеется также в плаценте. Гормон плаценты называется плацентарным лактогеном.

^б Один из нескольких активных гормонов (гл. 47).

в См. гл. 34.

Таблица 41.2
 Главные эндокринные железы, продуцирующие стероидные гормоны

Эндокриющая железа	Гормон	Основное место действия	Основные процессы, подвергающиеся влиянию
Семенники	Тестостерон	Наружные половые органы	Развитие и нормальное функционирование
Семенные пузырьки	Простагландин ^a	Общее	Развитие вторичных половых признаков
		Гладкие мышцы, жировая ткань, тромбоциты, мозг, желудочно-кишечный тракт	Кровяное давление, гладкие мышцы, метаболизм липидов, агрегация тромбоцитов, возбудимость, секрeция
Яичники	Эстрон и эстрадиол	Наружные половые органы	Развитие и нормальное циклическое функционирование
		Молочные железы	Развитие системы протоков
		Общее	Развитие вторичных половых признаков
Желтое тело	Прогестерон	Матка	Подготовка к имплантации яйцеклетки, сохранение беременности
		Молочные железы	Развитие ячеистой структуры
Плацента	Эстрогены	То же, что и для гормонов яичников	То же, что и для гормонов яичников
	Прогестерон	То же, что и для гормонов желтого тела	То же, что и для гормона желтого тела
Кора надпочечников	Кортикостероиды	Общее	—
	Альдостерон	—	Метаболизм электролитов и воды
	Кортикостерон, кортизол	—	Метаболизм белков, углеводов и липидов; поддержание циркуляторного и сосудистого гомеостаза; воспаление, иммунитет и устойчивость к инфекциям; повышенная чувствительность (аллергия)

^a Синтез простагландинов происходит не только в эндокринных железах; они находятся также и в других тканях. Это не стероиды, а жирные кислоты (гл. 19).

в активные ферменты было рассмотрено в гл. 9 и 21. Депонирование гидролаз в форме неактивных зимогенов является механизмом предотвращения разрушительного действия этих ферментов на структуры клеток, в которых они синтезируются. В случае предшественников гормонов такая «предосторожность» не является необходимой; она фактически и не реализуется, — в ряде случаев прогормоны оказываются биологически активными (хотя и в значительно меньшей степени, чем гормональные продукты, образующиеся при их протеолизе). Прогормоны являются, вероятно, запасной формой потенциальных гормонов. В настоящее время еще не установлены механизмы влияния известных регуляторов секреции гормонов на селективный протеолиз препрогормонов и прогормонов.

Можно высказать предположение, что наблюдаемые взаимоотношения типа предшественник — продукт между пресекреторными белками и образующимися из них гормонами имеют эволюционное значение, особенно если учесть, что у некоторых полипептидных гормонов наблюдается «перекрывание» биологической активности (гл. 27 и 48), а также то обстоятельство, что в ряде случаев в результате избирательного протеслиза крупной молекулы освобождаются несколько продуктов, обладающих различным биологическим действием (гл. 48).

Прогормоны представляют значительный интерес, поскольку некоторые из них (например, проинсулин и пропаратгормон) обладают слабой (или умеренной) активностью секретируемого гормона. В условиях усиленной пролиферации эндокринной структуры, например при аденоме поджелудочной или паращитовидных желез, увеличивается образование прогормонов, и количество их в системе кровообращения существенно повышается (по сравнению с нормой). Поскольку возможно проявление перекрестной иммунологической активности прогормона и гормона по отношению к соответствующим антителам, могут быть получены ошибочные (завышенные) результаты при определении содержания в крови активного гормона таким высокочувствительным методом, как радиоиммунный, хотя фактическая биологическая активность, обусловленная прогормоном, на самом деле значительно меньше.

41.1.2. Регуляция секреции гормонов

Ряд гормонов, секретируемых аденогипофизом (табл. 41.1), регулирует скорость секреции других гормонов, приведенных в табл. 41.1 и 41.2. Примеры такого регуляторного действия будут приведены в последующих главах. Кроме того, низкомолекулярные полипептиды, секретируемые гипоталамусом, оказывают влияние на секрецию ряда гормонов другими эндокринными железами. Эти полипептиды (табл. 41.3) освобождаются гипоталамусом в ответ

Таблица 41.3

Гипоталамические регуляторные гормоны

Гипоталамические гормоны	Гормоны, секрция которых регулируется
Адренокортикотропин — регуляторный гормон(ы) (CRH)	Адренокортикотропин (АКТГ, кортикотропин)
Регуляторный гормон фолликулостимулирующего гормона (FSH-RH) ^a	Фолликулостимулирующий гормон (FSH)
Регуляторные гормоны роста Стимулирующий гормон (GH-RH) Тормозящий гормон (GH-RIH, соматостатин)	Гормон роста (соматотропин), инсулин, глюкагон, секретин
Регуляторный гормон лютеинизирующего гормона (LH-RH) ^a	Лютеинизирующий гормон (LH)
Регуляторные гормоны меланоцитстимулирующего гормона Стимулирующий гормон (MSH-RH) Тормозящий гормон (MSH-RIH, меланостатин)	Меланоцитстимулирующий гормон (MSH, меланотропин)
Пролактин-регуляторные гормоны Стимулирующий гормон (PRH) ^b Тормозящий гормон (PRIH)	Пролактин
Тиреотропин-регуляторный гормон (TRH)	Тиреотропин (тиреотропный гормон, TSH)

^a Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что FSH-RH и LH-RH являются одним и тем же гипоталамическим гормоном, его обозначают LRH-FRH (гл. 48).

^b Имеющиеся данные позволяют предполагать, что у млекопитающих PRH и TRH идентичны (гл. 48).

на нервные или химические стимулы и транспортируются в аденогипофиз из капиллярной сети в области срединного возвышения по гипоталамо-аденогипофизарной портальной системе. Они названы *рилизинг-факторами* или *регуляторными факторами*. Последний термин более удачен, так как некоторые из регуляторных факторов не стимулируют, а ингибируют секрецию определенных гормонов аденогипофиза. Более того, поскольку рассматриваемые регуляторные факторы секретируются непосредственно в кровь и по ней транспортируются к органу-мишени — аденогипофизу, — их можно назвать регуляторными гормонами (RH).

Некоторые из «гипоталамических» гормонов синтезируются и секретируются не только в гипоталамусе, но и в клетках других органов. Особенно удивительным оказалось обнаружение одного из этих гормонов, соматостатина, в желудке и поджелудочной железе крысы в концентрациях, сопоставимых с теми, которые характерны для гипоталамуса. Эти данные свидетельствуют о том, что

соматостатин не только регулирует секрецию гормона роста, но участвует также в локальных механизмах регуляции секреции поджелудочной железы (гл. 46) и желудка.

Гонадотропин-рилизинг-гормон и тиреотропин-рилизинг-гормон были обнаружены в шишковидной железе. Оказалось, что у некоторых видов эта железа может содержать в 4—10 раз больше гонадотропин-рилизинг-гормона, чем гипоталамус. Образование других гормонов, например стероидных, не в одной, а в ряде желез является хорошо известным фактом (гл. 44).

Скорость секреции гипоталамических гормонов, а также регулируемая ими скорость секреции гипофизарных гормонов контролируются по механизму обратной связи, которая может быть как положительной, так и отрицательной. Различные влияющие на состояние нервной системы факторы, связанные с процессами, происходящими в организме, а также с внешними воздействиями, могут увеличивать или уменьшать секреторную активность гипоталамо-гипофизарной «оси». На гипоталамическую секрецию оказывает также влияние (по механизму обратной связи) концентрация в крови специфических аденогипофизарных гормонов. В общем случае понижение концентрации в крови специфического гормона приводит к увеличению секреции гипоталамических гормонов, в то время как повышение его концентрации в крови (выше нормы) уменьшает секрецию. Такого типа регуляция (по механизму обратной связи) была продемонстрирована для ряда аденогипофизарных гормонов; при этом эффективность ответной реакции коррелировала с величиной изменения концентрации последних в крови.

Секретируемые нейрогипофизом гормоны (синтезируемые в гипоталамусе) мигрируют в составе гранул по нервным волокнам и накапливаются у их окончаний в нейрогипофизе. Они секретируются в ответ на соответствующие нервные стимулы. В то же время секреция гипофизом аденогипофизарных гормонов регулируется, как отмечалось выше, гипоталамическими гормонами, транспортируемыми с кровью в аденогипофиз.

41.1.3. Механизм действия гормонов

Уровень содержания гормонов в крови обычно не превышает 10^{-8} М. Современные представления о механизме действия гормонов основаны как на анализе явлений, наблюдаемых в интактном организме, так и на результатах исследований *in vitro*, в которых изучали влияние добавления гормона на инкубируемые ткани- или клетки-мишени. Целесообразно обсудить некоторые общие вопросы, прежде чем перейти к рассмотрению отдельных эндокринных желез в последующих главах этой части.

Очевидно, что специфичность многих исследованных гормонов по отношению к клеткам-мишеням обусловлена наличием у этих

клеток специфических белковых рецепторов. Рецепторы большинства гормонов, приведенных в табл. 41.1 (белковые и полипептидные гормоны, а также гормоны, являющиеся производными аминокислот), входят в состав плазматической мембраны клетки; при действии этих гормонов ответная реакция клетки является следствием связывания гормона находящимся в мембране рецептором. Действие на клетку тиреоидных гормонов и инсулина рассматривается ниже (гл. 42 и 46).

Рецепторы, находящиеся в плазматической мембране, являются гликопротеидами. Специфичность рецепторов обусловлена углеводным компонентом гликопротеидов; кроме того, определенный вклад в их специфичность (разд. 48.3) вносят углеводные фрагменты ганглиозидов, находящихся в липидном бислое (разд. 11.3.1) плазматической мембраны.

Каждый гормон проявляет исключительно высокое сродство к своему специфическому рецептору. Связывание с последним инициирует транспорт через плазматическую мембрану одного или нескольких ионов, например Ca^{2+} , Na^{+} или K^{+} , и может стимулировать связанную с мембраной аденилатциклазу; в результате повышается внутриклеточная концентрация сАМР (разд. 11.2.1). Известно, однако, что один полипептидный гормон, а именно инсулин (гл. 46) действует не путем стимулирования аденилатциклазной активности клетки-мишени.

Характер процессов, вызывающих после связывания гормона с рецептором увеличение аденилатциклазной активности, остается неясным; известно, однако, что в некоторых клетках-мишенях на эти процессы сильно влияют Ca^{2+} и некоторые простагландины (гл. 19). Для ряда клеток не характерна прямая корреляция между повышением концентрации внутриклеточного сАМР и степенью выраженности ответной физиологической реакции, индуцированной связыванием гормона. Во многих случаях, однако, такая корреляция имеет место, и физиологические эффекты, вызываемые гормоном в этих клетках, наблюдаются также при действии сАМР или чаще используемого в экспериментах (хорошо проникающего в клетки) дибутирил-сАМР.

сАМР участвует в модуляции действия гормонов и процессов клеточного метаболизма, выступая в качестве *второго или третьего посредника* (messenger). Главная роль циклического нуклеотида в клетке — это стимулирование фосфорилирования белков, которое катализируется *протеинкиназами* (разд. 11.2.1). Некоторые вопросы, связанные с регуляторной ролью аденилатциклазы и протеинкиназ, были рассмотрены выше (гл. 11). К числу фосфорилируемых белков относятся белки рибосом (гл. 11). Было постулировано, что фосфорилирование рибосомальных белков может влиять на характер и количество синтезируемых белков; столь же важным для клетки может оказаться инициируемое связыванием гор-

мона с плазматической мембраной фосфорилирование некоторых других «неядерных» белков. Подобный пример был описан при рассмотрении механизма гликогенолиза, индуцируемого гормоном (гл. 15).

Для некоторых гормонов, приведенных в табл. 41.1, помимо рецепторов, находящихся в плазматической мембране, были описаны специфические участки связывания в ядре клетки. Так, рецепторы, специфичные к инсулину и тиреоидному гормону, были обнаружены в ядрах клеток печени крысы. Можно, следовательно, предполагать, что у некоторых белковых и полипептидных гормонов, а также гормонов, являющихся производными аминокислот, имеются по крайней мере два пути действия на клетки; один из них — это генерация на уровне плазматической мембраны второго посредника, а другой — проникновение в клетку-мишень и связывание с рецепторами в ядре.

Функция стероидных гормонов также заключается во влиянии на скорость синтеза специфических белков. Эти гормоны проникают в цитоплазму клеток-мишеней и связываются со специфическими цитоплазматическими белками, к которым они имеют очень высокое сродство. Некоторые комплексы, образуемые стероидными гормонами с белками цитоплазмы, были выделены; они имеют коэффициенты седimentации от 4S до 8S. Эти стероид-белковые комплексы перемещаются затем в ядро клетки. Константы седimentации комплексов, выделенных из ядер, составляют (в солевых растворах) 4S—5S; при низкой ионной силе стероид-белковые комплексы агрегируют. «Ядерный» комплекс образуется из ранее сформировавшегося цитозольного стероид-белкового комплекса, который обладает высоким сродством к хроматину. Связывающие участки на хроматине образуются в основном за счет остова цепи ДНК, однако на эффективность связывания значительное влияние могут оказывать некоторые хромосомные негистоновые белки.

Изменяя доступность для транскрипции (разд. 26.2.4) определенных матриц ДНК, ядерные стероидные комплексы влияют на синтез специфических мРНК и, следовательно, оказывают действие на уровне генома. В большинстве исследованных случаев синтез новой мРНК (или увеличение количества ранее синтезируемой мРНК), обусловленный повышением концентрации стероидных гормонов в клетке-мишени, приводит к индуцированию синтеза нового белка (или к увеличению скорости синтеза ранее имевшегося белка). Примеры такого действия стероидных гормонов будут приведены в последующих главах.

Остается неясным, какие факторы действуют *in vivo*, регулируя транслокацию гормон-рецепторного комплекса в ядро, и какова конечная судьба стероида после завершения его функции.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что многие представители обоих главных классов гормонов оказывают

выраженное действие на скорости синтеза специфических белков в «своих» клетках-мишенях. Главное отличие в механизме действия двух классов гормонов состоит в том, что в общем случае влияние белковых и полипептидных гормонов и гормонов, являющихся производными аминокислот, направлено на посттранскрипционные процессы, в то время как стероидные гормоны изменяют транскрипцию генома. Это обобщение может, однако, оказаться неприменимым при рассмотрении действия некоторых нестероидных гормонов, например тиреоидных гормонов (гл. 42). Каждый из гормонов может вызывать не только описанные выше, но и другие метаболические эффекты; некоторые из них были уже рассмотрены ранее, другие будут охарактеризованы в последующих главах.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Berson S. A.*, ed., *Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology*, vols. I—III, American Elsevier/North-Holland, New York, 1972—1973.
- Butt W. R.*, ed., *Hormone Chemistry*, vol. 1, Protein, Polypeptide and Peptide Hormones, 2d ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1975.
- Dorfman R. I.*, ed., *Methods in Hormone Research*, vols. I—V, Academic Press, Inc., New York, 1962—1966.
- Frieden E. H.*, *Chemical Endocrinology*, Academic Press, Inc., New York, 1976.
- Góth E., Fövényi J.*, eds., *Polypeptide Hormones*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971.
- Gray C. H., Bacharach A. L.*, eds., *Hormones in Blood*, 2d ed., 2 vols., Academic Press, Inc., New York, 1967.
- Hardman J. G., O'Malley B. W.*, eds., *Hormone Action, Cyclic Nucleotides, Isolated Cells, Tissues and Organ Systems*, vols. XXXVIII and XXXIX, pts. C and D, in S. P. Colowick and N. O. Kaplan, eds., *Methods in Enzymology*, Academic Press, Inc., New York, 1974, 1975.
- King R. J. B., Mainwaring W. I. P.*, *Steroid-Cell Interactions*, Butterworth and Co., London, 1974.
- Li C. H.*, ed., *Hormonal Proteins and Peptides*, vols. 1 and 2, Academic Press, Inc., New York, 1973.
- Litwak G.*, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vols. I—IV, Academic Press, Inc., New York, 1971—1977.
- Martini L., James V. H. T.*, eds., *Current Topics in Experimental Endocrinology*, vol. 1, Academic Press, Inc., New York, 1971-current. (A continuing series of volumes with reviews of progress in endocrinology.)
- O'Malley B. W., Hardman J. G.*, eds., *Hormone Action, Steroid Hormones; Peptide Hormones*, vols. XXXVI and XXXVII, pts. A and B, in S. P. Colowick and N. O. Kaplan, eds., *Methods in Enzymology*, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Porter R., Fitzsimons D. W.*, eds., *Polypeptide Hormones: Molecular and Cellular Aspects*, Ciba Foundation Symposium 41. Elsevier-Excerpta. Medica-North-Holland, Amsterdam, 1976.
- Recent Progress in Hormone Research*, vols. 1—, Academic Press, Inc., New York, 1945-current. (An annual volume presenting reviews of current research in endocrinology.)
- Rickenberg H. V.*, ed., *Biochemistry of Hormones*, University Park Press, Baltimore, 1974.
- Scharrer E., Scharrer B.*, *Neuroendocrinology*, Columbia University Press, New York, 1963.

- Turner C. D.*, General Endocrinology, 5th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1971.
- Williams R. H.*, ed., Textbook of Endocrinology, 5th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.

Обзорные статьи

- Bradshaw R. A., Frazier W. A.*, Hormone Receptors as Regulators of Hormone Action, *Curr. Top. Cell Regul.*, **12**, 1—37, 1977.
- Catt K. J., Dufau M. L.*, Peptide Hormone Receptors, *Annu. Rev. Physiol.*, **39**, 529—557, 1977.
- Cuatrecasas P.*, Membrane Receptors, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 509—538, 1974.
- Gorski J., Gannon F.*, Current Models of Steroid Hormone Action: A Critique, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 425—450, 1976.
- Guillemin R.*, The Expanding Significance of Hypothalamic Peptides, or Is Endocrinology a Branch of Neuroendocrinology?, *Recent Prog. Hormone Res.*, **33**, 1—28, 1977.
- Helmreich E. J. M., Zenner H. P., Pfeuffer T., Cori C. F.*, Signal Transfer from Hormone Receptor to Adenylate Cyclase, *Curr. Top. Cell Regul.*, **10**, 41—87, 1976.
- Jackson I. M. D., Boyd A. E., III, Patel Y.*, Hypothalamic Hormones, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 389—424, 1976.
- Reichlin S., Saperstein R., Jackson I. M. D., Boyd A. E., III, Patel Y.*, Hypothalamic Hormones, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 389—424, 1976.
- Sutherland E. W.*, Studies on the Mechanism of Hormone Action, *Science*, **177**, 401—408, 1972.
- Szego C. M.*, The Lysosome as a Mediator of Hormone Action, *Recent Prog. Horm. Res.*, **30**, 171—233, 1974.
- Tager H. S., Steiner D. F.*, Peptide Hormones, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 509—538, 1974.
- Vale W., Rivier C., Bron M.*, Regulatory Peptides of the Hypothalamus, *Annu. Rev. Physiol.*, **39**, 473—527, 1977.

Глава 42

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Щитовидная железа секретирует тироксин и трийодтиронин. Обе эти йодсодержащие аминокислоты влияют на общую метаболическую активность. Образование этих соединений происходит при посттранскрипционном йодировании тирозиновых остатков специфического белка, синтезируемого в железе. Внутриклеточный протеолиз этого белка приводит к освобождению гормонов. В щитовидной железе образуется кальцитонин — полипептид, который участвует в регуляции метаболизма кальция. Кальцитонин образуется также в паращитовидных железах (гл. 43) и тимусе (гл. 47).

42.1. Органические йодсодержащие соединения щитовидной железы

В щитовидной железе йод находится преимущественно в составе тиреоглобулина — гликопротеида (M 660 000), на долю которого приходится значительная часть белка тиреоидных фолликулов. Тиреоглобулин состоит из четырех субъединиц одинаковой молекулярной массы; белок содержит 0,5—1% йода и 8—10% углеводов, представленных тремя типами полисахаридных фрагментов. Один из них содержит галактозу, маннозу и N-ацетилглюкозамин; два других содержат только маннозу и N-ацетилглюкозамин. Полисахаридные фрагменты присоединены к белку по амидной группе аспарагина, как и в гликопротеидах плазмы крови (гл. 29).

42.1.1. Регуляция синтеза тиреоглобулина

Синтез тиреоглобулина, так же как и других белков щитовидной железы, регулируется гипоталамо-гипофизарной системой (гл. 41). Гипоталамический «тиреотропин-регуляторный гормон» (TRH) контролирует скорость секреции тиреотропина (TSH, гл. 48) из аденогипофиза. TSH в свою очередь ускоряет синтез тиреоглобулина, стимулируя образование рибосомальной РНК и мРНК (гл. 26). Циркулирующие в крови тиреоидные гормоны (см.

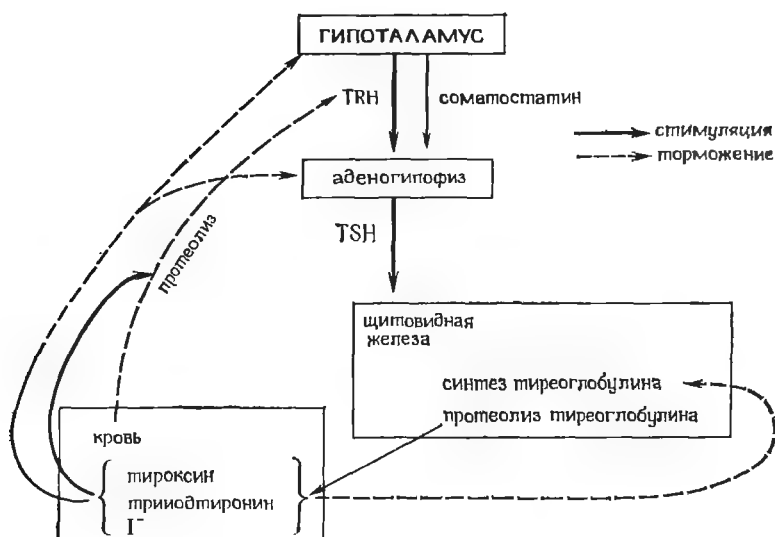


Рис. 42.1. Регуляция синтеза белков (в том числе тиреоглобулина) в щитовидной железе.

ниже) оказывают ингибирующее действие (по типу обратной связи) на обоих уровнях — гипоталамическом и гипофизарном — на скорости секреции TRH и TSH соответственно; эти скорости изменяются обратно пропорционально концентрации тиреоидных гормонов в плазме.

Другой гипоталамический регуляторный гормон, соматостатин (табл. 41.3), является ингибитором секреции TSH. Таким образом, осуществляется двойной гипоталамический контроль секреции TSH. Скорость секреции модулируется положительным (TRH-опосредованным) и отрицательным (соматостатин-опосредованным) механизмами (помимо тех, которые описаны ниже).

Были идентифицированы еще два дополнительных механизма, регулирующих в щитовидной железе синтез белков, в том числе синтез тиреоглобулина. Действие тироксина или иода (см. ниже) на ткань щитовидной железы как *in vivo*, так и *in vitro* вызывает торможение белкового синтеза по механизму обратной связи. Другой регуляторный механизм основан на быстрой инактивации гипоталамического TRH протеиназами плазмы. Эта ферментативная инактивация определяет количество TRH, сохраняющееся для стимуляции TSH-продуцирующих клеток аденогипофиза. Было показано, что активность протеиназ в сыворотке изменяется пропорционально содержанию в крови гормонов щитовидной железы.

Таким образом, механизмы, функционирующие на различных

Таблица 42.1

Иодсодержащие органические соединения щитовидной железы

Соединения	Доля от общего иода в щитовидной железе человека, %	Биологическая активность относительно тироксина
3,5-Диодтирозин	25—42	0
Тироксин	35—40	100
3,5,3'-Триодтирони	5—8	500—1000
3,3',5'-Триодтиронин	<1	5
3,3'-Диодтиронин	<1	15—75
3-Моноидтирозин	17—28	0

уровнях: гипоталамическом, гипофизарном, а также на уровне щитовидной железы и сыворотки, модулируемые концентрацией циркулирующих в крови тиреоидных гормонов, имеют важное значение в регуляции скоростей синтеза тиреоглобулина (рис. 42.1).

На долю N³-моноид-*L*-гистидина приходится менее 3% иода тиреоглобулина; эта подсодержащая аминокислота лишена тиреоидоподобной активности; она является побочным продуктом биосинтеза тиреоидных гормонов. Моно- и диодтирозин также не обладают биологической активностью. Только иодтиронины проявляют характерные физиологические эффекты тиреоидных препаратов; они являются иодированными продуктами, обычно секретруемыми железой. Иод негормональных иодированных аминокислот регенерируется для следующего цикла иодирования (см. ниже). Иодированные тиронины являются в основном компонентами тиреоглобулина: только 1% их (или меньше) находится в щитовидной железе в свободном состоянии. Четыре иодированных тиронина (табл. 42.1) были идентифицированы в железе; наиболее важными в физиологическом отношении являются *L*-тироксин и *L*-3,5,3'-триодтиронин (рис. 42.2).

Следует отметить, что полный синтез полипептидных цепей тиреоглобулина, присоединение углеводных остатков и агрегация субъединиц предшествуют реакциям иодирования, описанным ниже.

42.2. Биосинтез и секреция иодсодержащих тиреоидных гормонов

В щитовидной железе непрерывно происходит обновление иода вследствие поглощения его из крови и синтеза, а затем секреции тиреоидных гормонов. Этот процесс можно разделить на три этапа:

1) поступление иода в железу, 2) включение иода в определенные аминокислотные остатки тиреоидных белков и 3) протеолиз и секреция тиреоидных гормонов.

42.2.1. Накопление иода в щитовидной железе

Щитовидная железа проявляет выраженную способность поглощать введенный парентерально или поступивший с пищей иод, который быстро накапливается в коллоиде тиреоидных фолликулов. Железа способна концентрировать иодид по крайней мере в 25 раз (по сравнению с его концентрацией в плазме) и быстро переводить иод в органически связанную форму. В норме в щитовидной железе находится примерно 10 мкг обменяемого (или свободного) иодида и 7500 мкг органически связанного иода.

Механизм накопления иода в железе связан с расходом АТФ, поступлением в клетки K^+ и выходом из них Na^+ ; это вызывает сопряжение транспорта иода с обменом $K^+ \rightarrow Na^+$ (гл. 11). Скорость поступления иодида в щитовидную железу стимулируется TSH и тормозится рядом неорганических ионов, например тиоцианатом и перхлоратом (разд. 42.6.2). Другие железы, например слюнные, железы слизистой желудка, также концентрируют иодид. Так, в слюне, желудочном соке и молоке концентрация свободного иодида может быть в 14—48 раз более высокой, чем в плазме; однако эти железы в отличие от щитовидной не могут ни накапливать существенных количеств органически связанного иода, ни образовывать тироксин или трийодтиронин, ни проявлять ответную реакцию на тиреотропный гормон.

42.2.2. Образование иодсодержащих органических соединений

Синтез тироксина в составе тиреоглобулина включает: 1) иодирование тирозиновых остатков до моноиодтирозина, 2) дальнейшее иодирование моноиодтирозина в диiodтирозин и 3) взаимодействие либо двух остатков диiodтирозина с образованием тироксина, либо же остатков моноиод- и диiodтирозина с образованием триiodтиронина (рис. 42.2).

Синтез тиреоидных гормонов в щитовидной железе катализируется *тиреоид-пероксидазой*. Фермент прочно связан с эндоплазматическим ретикулумом фолликулярных клеток щитовидной железы и при солюбилизации неионными детергентами остается связанным с фосфолиперидами. Удаление последних приводит к агрегации фермента; это служит указанием на то, что он является амфифильным мембранным белком.

При гидролизе тиреоглобулина наряду с аминокислотами, которые обычно входят в состав белков, освобождаются также иоди-

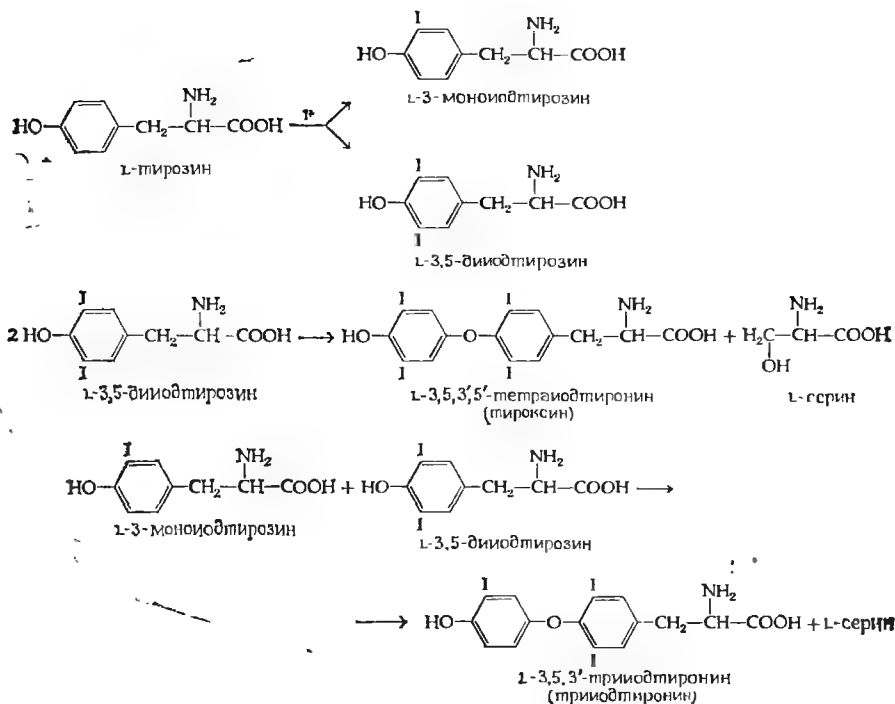
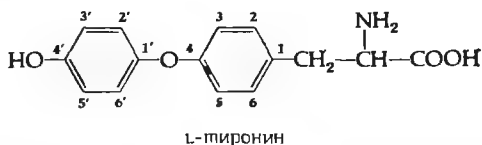


Рис. 42.2. Схемы образования тирокина и триидтиронина из моно- и диидтирозина в щитовидной железе. Предполагается, что в приведенных реакциях подвергаются превращениям остатки тирозина, входящие в состав белка.

рованные производные трех аминокислот — L-гистидина, L-тирозина и L-тиронина. Биологически важные иодированные L-тиронины приведены на рис. 42.2.



Иодирование тирозиновых остатков в тиреоглобулине катализируется *тиреоид-пероксидазой* в присутствии H_2O_2 . Иодид-ион должен потерять электрон, прежде чем он сможет заместить водород в ароматическом кольце. Еще не установлено, осуществляется ли при ферментативном окислении иодид-иона, находящегося в щитовидной железе, одноэлектронный процесс с образованием свобод-

ного радикала иода или же происходит двухэлектронный процесс с образованием I^+ . Активированная форма иода, вероятно, связывается с ферментом, а затем уже осуществляется реакция с тирозиновыми остатками, находящимися в пептидной цепи, с образованием диодитирозина и в меньшей степени моноидтирозина.

Тиреоид-пероксидаза катализирует также иодирование других белков, например сывороточного альбумина, в присутствии либо иодид-иона и H_2O_2 , либо пероксидгенирующей системы, например глюкозы и глюкозооксидазы (разд. 2.2.5.1). Другие пероксидазы, например *лактопероксидаза* и *пероксидаза из хрена*, также могут катализировать иодирование тиреоглобулина и других тирозинсодержащих белков в системе, содержащей иодид-ион и пероксид водорода (добавленный или же образующийся ферментативным путем). На этой основе создан эффективный экспериментальный метод для получения белков, меченных радиоактивным ^{125}I или ^{131}I .

Поскольку при протеолизе тиреоглобулина образуются не только иодированные тирозины, но и тироксин, то можно полагать, что пероксидаза участвует также во взаимодействии иодированных остатков тирозина. Механизм этой реакции не известен. Было высказано предположение, что при реакции иодирования одного остатка тирозина на другом участке фермента происходит образование свободного радикала другого остатка тирозина; взаимодействие этих остатков приводит к образованию иодированного тиронина. Другими продуктами реакции являются либо серин, либо пироват и NH_3 . Особенности структуры глобулярного тиреоглобулина обеспечивают образование как моно-, так и диодитириновых остатков. Число последних в норме больше, поскольку отношение тироксина и триидтиронина (рис. 42.2) в тиреоглобулине 4:1. Следует отметить, что на 5000 аминокислотных остатков тиреоглобулина приходится только от 2 до 5 остатков тироксина. Это свидетельствует об избирательном иодировании специфических остатков тирозина и о сближенности взаимодействующих тирозиновых остатков в нормальном конформационном состоянии тиреоглобулина.

Данные, приведенные на рис. 42.3, характеризуют скорость включения неорганического иода в диодитиризин и тироксин в щитовидной железе. Если иодировать *in vitro* белки, выделенные не из щитовидной железы, и ввести их в организм животного, то они оказывают на его метаболизм «тироксिनоподобное» действие. Из гидролизатов таких иодированных белков был выделен тироксин. Совокупность имеющихся данных свидетельствует о том, что взаимодействие иодированных тирозиновых остатков с образованием тиреоидных гормонов оказывается реально возможным только в щитовидной железе потому, что в ней происходит концентрирование иода и имеется ферментный механизм для его активирова-

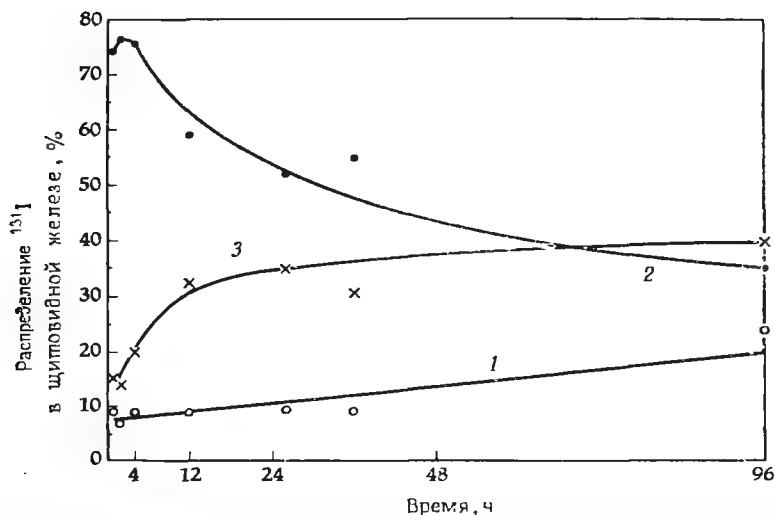


Рис. 42.3. Распределение радиоактивного йода во фракциях неорганического йода (1), динодтирозина (2) и тироксина (3) щитовидной железы нормальной крысы после введения ^{131}I в виде подпиды. [Morton M. E., Perlman I., Anderson E. M., Chaikoff I. L., Endocrinology, 30, 495 (1942).]

ния, а тиреоглобулин находится в такой конформации, которая позволяет осуществляться контактам между специфическими тирозиновыми остатками.

42.2.3. Протеолиз тиреоглобулина и секреция тироксина и трийодтиронина

Тиреоглобулин не имеет гормональных свойств; ими обладают только подтиронины, освобождающиеся в результате протеолиза тиреоглобулина. Это осуществляется внутриклеточными протеиназами эпителиальных клеток, у основания которых капилляры образуют густое сплетение; в это сплетение и поступают гормоны.

Синтез и протеолиз тиреоглобулина происходят непрерывно, скорость этих процессов регулируется несколькими функционирующими на различных уровнях механизмами, описанными выше (см. начало гл. 42). На уровне железы TSH стимулирует аденилатциклазу (разд. 41.1.3), находящуюся в базальной мембране тиреоидных фолликулов. Простагландин E_2 также способен стимулировать образование cAMP в железе. Циклический нуклеотид оказывает такое же действие, как TSH, инициируя ряд процессов, завершающихся секрецией тиреоидных гормонов. Двумя такими первоначальными процессами являются увеличение скорости образования коллоидных капелек в тиреоидных фолликулах и эндоцитоз этих

капелек апикальной мембраной; в последнем процессе участвуют микротрубочки. Оказывающиеся в клетке в результате эндоцитоза капельки коллоида сливаются с лизосомами. Протеолитические ферменты этих органелл гидролизуют тиреоглобулин, освобождая гормоны, которые попадают в кровеносную систему. В норме у человека ежедневная секреция гормонов составляет примерно 70 мкг тироксина и около 25 мкг трийодтиронина.

42.2.4. Реутилизация иода

Щитовидная железа содержит микросомальную *дегалогеназу*, которая требует NADP и катализирует деиодирование моно- и ди-йодтирозина. Освобождаемый галоген оказывается доступным для реутилизации. Фермент не действует на йодированные тиронины, которые секретируются железой. При врожденном семейном зобе (разд. 42.5) отсутствие этого фермента приводит к значительной потере щитовидной железой йодированных тирозинов. При неадекватном функционировании реутилизующего йод механизма могут наблюдаться симптомы, характерные для тиреоидной недостаточности (см. ниже).

42.2.5. Относительная биологическая активность тиронинов

Относительная биологическая активность обоих секретируемых тиреоидных гормонов приведена в табл. 42.1. Была исследована относительная биологическая активность большого числа синтетических аналогов тиронина. Введение человеку ацетильных производных тиронинов вызывает тиреоидоподобный эффект, который наступает более быстро и оказывается менее продолжительным, чем эффект трийодтиронина, который в свою очередь действует быстрее, чем тироксин. Значение относительной эффективности связывания с белками плазмы и скорости переноса в ткани для биологической активности тиронинов рассматривается ниже.

42.2.6. Транспорт тироксина и трийодтиронина кровью

Тироксин связывается в плазме с тремя белковыми носителями. Главным и специфическим переносчиком является гликопротеид (M 55 000), состоящий из четырех субъединиц одинаковой молекулярной массы; по электрофоретической подвижности он находится между α_1 - и α_2 -глобулинами; отсюда и его названия: *тироксинсвязывающий глобулин* (табл. 29.3) и *интер- α -глобулин*. Этот глобулин имеет один участок связывания тиреоидного гормона. При концентрациях тироксина, превышающих нормальную физио-

логическую, и рН 8,6 другой белок плазмы, преальбумин, (разд. 29.2.3), может связывать в 4 раза больше тироксина, чем глобулин; однако при физиологическом рН он связывает меньше тироксина, чем глобулин. Кроме того, небольшие количества тироксина могут транспортироваться альбумином. Все эти три белка синтезируются в печени.

Трийодтиронин также транспортируется в комплексе со специфическим тироксинсвязывающим глобулином, однако его сродство к глобулину примерно в десять раз меньше, чем тироксина. Это обстоятельство благоприятно для поступления гормона из крови в ткани и позволяет объяснить относительно более высокую биологическую активность трийодтиронина; оно отражается также на периоде полужизни гормонов в крови; у тироксина он составляет 6—7 сут, а для трийодтиронина только 2 сут.

В норме концентрации свободных трийодтиронина и тироксина равны приблизительно 2 и 0,6 нг/100 мл соответственно; концентрации свободных гормонов составляют около трех тысячных концентрации связанных гормонов. Последние легко экстрагируются бутанолом из комплексов с их белковыми носителями, но осаждаются вместе с белками плазмы при добавлении белковых осадителей. Этот показатель, связанный с белками иод (СБИ), используют для оценки количества циркулирующих в крови тиреоидных гормонов; в норме величина СБИ находится в пределах 4—8 мкг на 100 мл плазмы.

В норме на долю тироксина приходится примерно 85—90%, а на долю трийодтиронина 4—5% всего иода плазмы; в небольших количествах могут присутствовать 3,3'-дииодтиронин и иногда моноидтирозин. Остальная часть общего иода плазмы (обычно около 5%) приходится на долю неорганического иода. Последний может поступать в эритроциты, которые не содержат органически связанного иода.

42.3. Действие тиреоидных гормонов

Основная биологическая роль тиреоидных гормонов заключается во влиянии на экспрессию генов. После введения гормон быстро попадает в клетки, например печени и мышц; было показано, что он связывается с внутриядерным белком, входящим в состав хроматина; предполагают, что гормон стимулирует транскрипцию. Это позволяет объяснить увеличение скорости синтеза белка и активности многих ферментных систем, наблюдаемое после введения тироксина экспериментальным животным (см. ниже). Помимо рецепторов тиреоидных гормонов, находящихся в ядре, были охарактеризованы еще два других типа рецепторов; один из них находится в митохондриальной мембране, а второй является белком

цитозоля; последний связывает триодтиронин, по-видимому, более эффективно, чем тироксин. Взаимосвязь между тремя рассматриваемыми типами связывающих тиреоидные гормоны белков (если таковая существует) еще предстоит установить. Связывание тиреоидных гормонов с ядерными белками влияет на рост, развитие клеток и на функции, связанные с их дифференцировкой и сохранением уровня дифференцировки. Митохондриальный связывающий белок участвует, вероятно, как описано ниже, в регуляции обмена энергии. Следует отметить, что не имеется сведений об участии цитозольных рецепторов тиреоидных гормонов (в противоположность соответствующим данным о рецепторах стероидных гормонов; разд. 41.1.3) в транспорте гормонов к ядрам клеток-мишеней. Тиреоидные гормоны ускоряют клеточные реакции практически во всех органах и тканях организма. Это проявляется в повышении основного обмена, ускорении роста и увеличении потребления O_2 . О глубоком влиянии тиреоидных гормонов на развитие организма свидетельствует невозможность метаморфоза тиреоидэктомированных головастика. Напротив, метаморфоз ускоряется при помещении нормальных головастика в среду, содержащую незначительное количество тироксина (~ 1 мкМ).

Введение тироксина экспериментальным животным приводит к увеличению активности многих ферментных систем. Так, например, усиливается окисление глюкозы; оно сопровождается, в частности, повышением активности в печени глюкозо-6-фосфатазы и глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы. Получены данные об увеличении активности более 100 ферментных систем после введения тироксина.

Увеличение активности большого числа ферментов после введения тироксина не является, по-видимому, следствием прямого действия гормона, а отражает (по крайней мере отчасти) резко выраженное стимулирующее действие гормона на синтез белка в ряде органов, в том числе в печени, мозге молодых крыс и мышцах. Добавление тироксина *in vitro* к бесклеточной полисомной системе из печени крысы увеличивает скорость синтеза белка, стимулируя одну или несколько реакций, приводящих к образованию пептидной цепи, — связывание аминоацил-тРНК с полирибосомами, синтез пептидной связи и транслокацию (гл. 26). Гормон не влияет на две другие реакции, происходящие при участии аминоацил-тРНК, а именно инициацию синтеза пептидной цепи и терминацию ее синтеза.

Другим ферментом, активность которого увеличивается после введения тиреоидных гормонов, является аденилатциклаза. Однако увеличение активности этого фермента в жировой подушечке лапки крысы после инъекции гормона обусловлено, по-видимому, предшествующим стимулированием синтеза РНК и белка. Аденилатциклазная активность ткани миокарда *in vitro* повышается при добавлении тиреоидных гормонов.

После введения тиреоидных гормонов наблюдали индукцию синтеза ряда ферментов. Во всех органах млекопитающих, которые отвечают на введение гормона увеличением поглощения O_2 , отмечен быстро наступающий де novo синтез митохондриальной α -глицерофосфат-дегидрогеназы. При стимулированном тироксином метаморфозе головастиков (превращение в лягушек) происходят значительные изменения процессов белкового синтеза в печени; они особенно выражены для ферментов орнитинового цикла (цикла мочевины) (гл. 23). Таким образом, переход от аммонотелического к уреотелическому типу азотистого обмена (гл. 24) сопровождается увеличением количества всех ферментов цикла мочевины. Особенно ярко выражена индукция де novo синтеза карбамоилфосфат-синтетазы I; эта индукция чрезвычайно чувствительна к тироксину и наблюдается при низкой концентрации ($2,6 \cdot 10^{-8}$ М) гормона в водной среде, в которой находится головастик. Переживающая ткань печени головастика *in vitro* отвечает на введение в среду тироксина увеличением синтеза карбамоилфосфат-синтетазы I и глутаматдегидрогеназы. Повышение в период метаморфоза головастика активности печеночных ферментов происходит на фоне общего вызываемого тироксином увеличения активности ферментов, которое наблюдается, например, в хвостовой части головастика, а также в других органах и тканях. Следует отметить, что у млекопитающих в период эмбрионального развития под действием тироксина увеличивается количество по крайней мере одного фермента орнитинового цикла (а именно аргиназы). Повышение активности ферментов происходит параллельно со стимуляцией синтеза РНК и с увеличением ДНК-зависимой РНК-полимеразной активности.

При развитии млекопитающих у них под действием тироксина происходят изменения, аналогичные тем, которые индуцируются гормоном в печени развивающегося головастика; так, введение беременным крысам тироксина приводит к более раннему, чем в норме, появлению (или увеличению) в печени новорожденных крыс активности глицерин-киназы, глицерофосфат-дегидрогеназы, малик-фермента и глюкокиназы.

42.3.1. Калоригенное действие тиреоидных гормонов

Механизм процессов, лежащих в основе увеличения основного обмена и сопровождающего его повышения теплообразования, стимулируемых тиреоидными гормонами, является предметом исследования в течение многих лет. При добавлении к митохондриям *in vitro* тироксина в концентрации 10^{-4} – 10^{-3} М наблюдается разобщение окислительного фосфорилирования ряда субстратов (например, β -оксибутирата) в митохондриях, что характеризуется повышением Q_{O_2} без соответствующего увеличения синтеза АТФ.

Одновременно наблюдается увеличение поступления H_2O в митохондрии и набухание последних; это позволяет предполагать, что тироксин действует на митохондриальные мембраны. Именно влиянием тироксина на митохондрии объясняют характер его действия, и в частности термогенный эффект. Результаты некоторых исследований свидетельствуют, однако, о том, что при снижении величины отношения P/O (в митохондриях), обусловленном влиянием тироксина, увеличения величины Q_{O_2} выше нормы не происходит.

Следует все же подчеркнуть, что анаболический эффект тиреоидных гормонов проявляется на митохондриальном уровне; после инъекции гормонов в скелетной мышце увеличиваются размеры и количество митохондрий, а также число крист в них; в печени повышается дыхательная способность митохондрий и биосинтез митохондриальных дыхательных ферментов; в результате увеличивается способность к образованию АТФ.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что вызываемое тиреоидными гормонами увеличение теплообразования обусловлено не разобщением митохондриального окислительного фосфорилирования, связанным с неэффективностью функционирования митохондрий; более вероятным объяснением тиреоидного термогенеза следует считать увеличение расхода АТФ в энергозависимых процессах; это приводит к расщеплению АТФ и обеспечивает реакции, сопряженные с потреблением O_2 акцептором фосфата (ADP); в результате Q_{O_2} сохраняется высоким. Как *in vitro*, так и *in vivo* тироксин стимулирует Na^+ , K^+ -зависимую мембранную АТФазную активность. Из числа протекающих в поющих клетках процессов, требующих АТФ в качестве непосредственного донора энергии, активный транспорт Na^+ , осуществляемый Na^+ , K^+ -зависимой мембранно-связанной АТФазой, является уникальным в том отношении, что он потребляет значительную долю (от 20 до 45%) всей энергии, поступающей за счет потребления O_2 , и функционирует во всех клетках. Выкачивание Na^+ из содержимого клетки является энергетически невыгодным и нуждается в свободной энергии, поставляемой гидролизом АТФ. Весьма вероятно, что у млекопитающих Na^+ -насос наряду с его функцией по регулированию внутриклеточной концентрации ионов (гл. 11) является одним из главных источников тепла.

42.4. Метаболическая судьба тироксина и триодтиронина

Тироксин и триодтиронин подвергаются дезаминированию, денитрированию и конъюгации. Дениитрирование является часто первоначальной реакцией, оно происходит главным образом (но не исключительно) вне печени; две другие реакции активно протекают в печени, однако не ограничены этим органом.

42.4.1. Превращения в печени

Поскольку гормоны подвергаются в печени метаболическим превращениям, а также вследствие транспорта их по системе внутрипеченочной циркуляции, печень выступает как главный орган, регулирующий уровень тироксина и трииодтиронина в крови. До 40% инъецированного тироксина оказывается в печени через 1 мин после введения. Небольшая доля неизмененного гормона вместе с иодидом появляется в желчи и моче.

В печени аминокруппы тироксина и трииодтиронина удаляются в результате действия аминотрансферазы, последняя может использовать также в качестве субстратов моно- и диiodтирозин. Образующиеся кетопроизводные (пируватные аналоги), а также небольшая доля самих гормонов подвергаются в печени деиодированию; при этом происходит превращение тироксина в трииодтиронин. Пируватные аналоги тироксина и трииодтиронина проявляют при введении в организм меньшую биологическую активность. Переаминирование происходит и в почках, в которых функционирует также NAD-независимая дезаминаза, требующая O_2 ; последняя катализирует окислительное дезаминирование L-3,5,3'-трииодтиронина и последующее декарбоксилирование, приводящее к образованию трииодтироуксусной кислоты.

В печени образуются также сульфатные эфиры и глюкозидурониды (по фенольной гидроксильной группе) гормонов. Образующиеся конъюгаты экскретируются с желчью и могут далее гидролизоваться ферментами бактерий кишечника; при этом освобождаются свободные гормоны, которые затем всасываются. Некоторая потеря гормонов происходит в кишечнике вследствие действия бактериальных декарбоксилаз.

В печени происходит ферментативное O-метилирование иодифенолов за счет S-аденозилметионина; хорошим субстратом является тетраиодтироуксусная кислота; однако тироксин и трииодтиронин не метилируются. При инкубации тиронина со срезами печени и почек крысы образуются тирозин, 3'-окситиронин, 3,4-диоксифенилаланин, тироуксусная кислота и *n*-оксифенилпировиноградная кислота. Эти данные показывают, что имеется несколько путей метаболизма тиронина: разрыв дифенилэфирного мостика, *орто*-гидроксилирование колец и деградация аланиновой боковой цепи по пути, общему для различных аминокислот.

Таким образом, печень может метаболизировать иодированные тиреоидные гормоны путем деиодирования, удаления аминокрупп и разрыва тиронинового ядра. Далее тиреоидные гормоны, так же как и некоторые из их метаболитов, могут конъюгироваться с глюконовой кислотой и транспортироваться по системе внутрипеченочной циркуляции; в особых случаях может осуществляться конъюгация с сульфатом или O-метилирование.

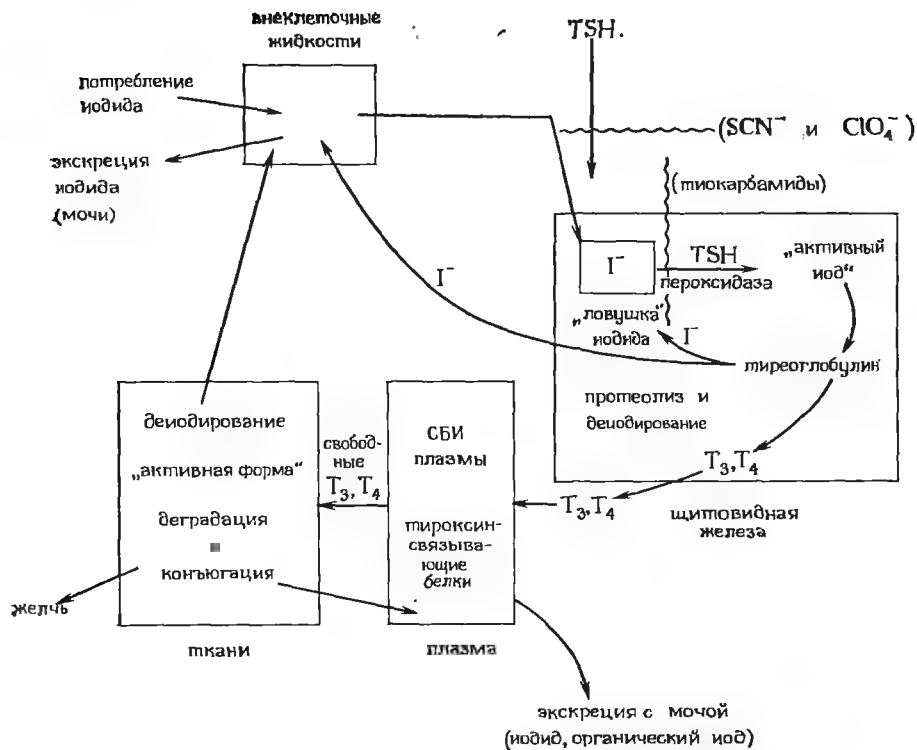


Рис. 42.4. Схема некоторых аспектов метаболизма щитовидной железы и ее йодированных гормонов; T₃ — трийодтиронин; T₄ — тироксин.

42.4.2. Превращения в периферических тканях

Деиодирование *тироксин-дегалогепазой* (иодтиронин-дегалогепазой) является, по-видимому, первым превращением тироксина и трийодтиронина, происходящим в скелетной мышце, почке, печени и сердце. В отличие от тиреоидной и печеночной дегалогепаз тироксин-дегалогепаза не атакует йодированные тирозины. Тироксин-дегалогепаза из мышц активируется флавинами и ионами Fe²⁺ и атакует тироксин примерно в 3—4 раза быстрее, чем трийодтиронин. Йод удаляется вначале из 5'-положения тироксина; однако часть тироксина может первоначально деиодироваться из положения 5, при этом образуется 3,3',5'-трийодтиронин, называемый *обратным трийодтироном*. Главным продуктом, образующимся из органически связанного йода, является йодид. Фермент не идентичен тиреоидной дегалогепазе. Биохимическое значение тироксин-

дегалогеназы (разд. 42.2) неясно. По сравнению с активно функционирующими механизмами конъюгации деодотирование является второстепенным путем инактивации тиреоидных гормонов.

42.4.3. Экскреция тиреоидного иода

Только около 1% общего иода мочи находится в составе иодтиронинов (включая иодтиропирииноградную и иодтироуксусную кислоты), остальная часть — это в основном неорганический иодид. Атомы иода в положениях 3' и 5' ароматической структуры гормонов более лабильны, чем в положениях 3 и 5; об этом свидетельствуют данные, показывающие, что первые экскретируются в виде иодида со значительно большей скоростью, чем вторые. Почки очищают плазму от иодида со скоростью примерно 33 мл/мин.

Некоторые аспекты метаболизма щитовидной железы и ее иодированных гормонов приведены на рис. 42.4.

42.5. Гипо- и гиперфункция щитовидной железы

Гипофункция щитовидной железы как в эксперименте, так и в клинике проявляется в выраженном замедлении метаболических процессов; например, основной обмен и температура тела снижа-

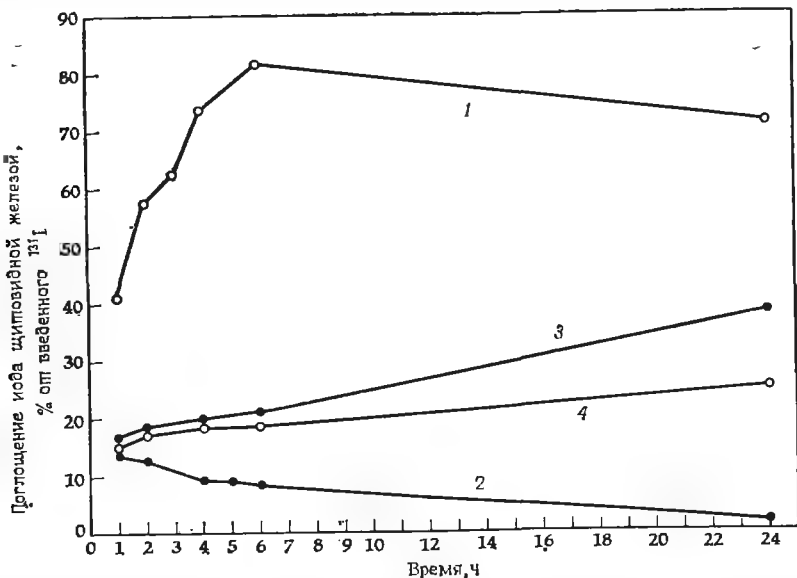


Рис. 42.5. Поглощение щитовидной железой введенного ^{131}I : один пациент с гипертиреозом (1), другой — с гипотиреозом (2); два других здоровые (3, 4).

ются. Если гипотиреозом страдает новорожденный, то возникает *микседема детей*, или *кретинизм*. У взрослых гипотиреоидное состояние называют *микседемой*.

У гипофункционирующей щитовидной железы понижена способность накапливать введенный йодид (рис. 42.5). В клинической практике это имеет диагностическое значение. В диагностике используется также определение связывания йодированных тиреоидных гормонов белками плазмы (разд. 29.2.1); при этом определяют количество не занятых гормоном связывающих участков белков плазмы. Тринодтиронин, меченный ^{131}I или ^{125}I , добавляют к пробе сыворотки крови. Затем к ней добавляют еще один связывающий материал (например, эритроциты или ионообменную смолу), который адсорбирует весь свободный меченый гормон, не связанный с белками плазмы. Количество оставшегося свободным добавленного гормона позволяет оценить степень исходного насыщения связывающих участков белков плазмы.

При гипотиреозе концентрация в крови йодированных тиреоидных гормонов составляет 1—2 мкг СБИ (разд. 42.2.6) на 100 мл крови, т. е. примерно $\frac{1}{4}$ нормальной величины. Концентрация холестерина в крови при гипотиреозе часто повышена.

Гиперфункция щитовидной железы характеризуется ненормально повышенной скоростью большинства метаболических процессов. Клинический синдром, обычно именуемый *базедовой болезнью* (или *болезнью Гревса*), называют также *экзофтальмическим зобом*, поскольку при этом синдроме часто наблюдается увеличение щитовидной железы и пучеглазие. Основной обмен может быть на 30—60% выше нормы; наблюдаются гипохолестеринемия, гипергликемия, глюкозурия, снижение показателя толерантности к глюкозе и отрицательный азотистый баланс. СБИ может повышаться до 15—20 мкг/100 мл крови; скорость поглощения йода щитовидной железой увеличена (рис. 42.5).

Незлокачественная гипертрофия щитовидной железы при гипотиреозе, называемая *зобом*, может быть следствием неспособности железы секретировать необходимое для удовлетворения потребностей периферических тканей количество активных тиреоидных гормонов. При концентрации гормонов в крови ниже нормальной ослабляется торможение секреции TSH, регулируемой по механизму обратной связи (разд. 42.1.1); увеличение секреции TSH стимулирует как рост железы, так и активность протекающих в железе реакций, связанных с синтезом и секретацией тиреоидных гормонов. До тех пор пока такой компенсаторный механизм способен поддерживать образование гормона на нормальном уровне, индивидуум, имея зоб, может оставаться «метаболически» нормальным. Если нарушение образования гормона значительно, то у пациента с зобом наблюдаются гипотиреоз, т. е. замедление метаболических процессов.

При *семейном гипотиреозе* обычно наблюдается недостаток одного из нескольких ферментов, катализирующих реакции, связанные с синтезом тиреоидного гормона; например, при недостатке *иодтирозин-дегалогеназы* (разд. 42.2) нарушается способность удерживать в железе иодид; при ненормально низкой пероксидазной активности наблюдается незначительное или «неправильное» включение иода в тиреоглобулин.

При *синдроме Пенреда* включение иода в тиреоглобулин снижено, однако пероксидазная активность остается нормальной. Это может указывать на наличие еще одного механизма, регулирующего синтез гормонов и действующего, например, на конечной стадии синтеза — стадии протеолиза тиреоглобулина; при этом усиление протеолиза может приводить к уменьшению иодирования тиреоглобулина.

42.6. Антитиреоидные агенты

Термин *антитиреоидные агенты* применяют для веществ, тормозящих функционирование щитовидной железы. В число этих агентов включают:

1. Соединения, которые тормозят секрецию гормона железой по механизму обратной связи (разд. 42.1). Ярким примером может служить тироксин, который тормозит секрецию гипофизом тиреотропного гормона; этот гормон рассмотрен в гл. 48.

2. Агенты, которые задерживают синтез гормона; к этой группе веществ относятся тиоцианат и ряд других анионов, которые тормозят поступление иодида в щитовидную железу, например иодид, а также соединения, которые тормозят реакцию иодирования, например синтетические тиокарбамида и сульфамиды. Co^{2+} тормозит тиреоидную пероксидазу (разд. 42.2.2), блокируя таким образом иодирование тирозиновых остатков в тиреоглобулине. Были сообщения о том, что гипотиреоз наступал у пациентов, принимавших с целью стимулирования эритропоеза препараты, содержащие соли кобальта.

3. Вещества, которые ингибируют действие тиреоидных гормонов, поскольку они являются их структурными аналогами. Кроме того, введение Na^{131}I в больших дозах и рентгеновское облучение щитовидной железы снижают ее активность вследствие разрушения ткани железы.

42.6.1. Иодид

Концентрирование вводимого в организм иодида в щитовидной железе и его роль в функционировании этой железы обсуждались выше. Представляется в связи с этим парадоксальным то обстоя-

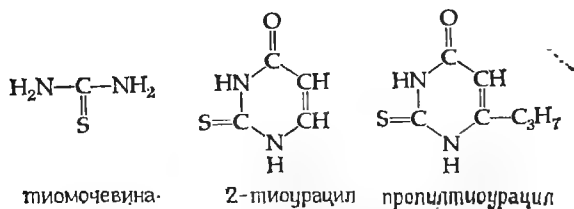
тельство, что гиперактивность железы, наблюдаемая при токсическом зобе, может быть уменьшена большими дозами йода. Увеличение содержания йода в плазме выше примерно 30 мкг/100 мл препятствует дальнейшему поступлению йода в железу. В опытах *in vitro* йодид-ион тормозит йодирование тирозина йодом и уменьшает также включение аминокислот в тиреоидный рибосомальный белок. По-видимому, при простом зобе *йод* используется для синтеза гормона, в то же время при токсическом зобе *йодид* тормозит включение йода и синтез белка в щитовидной железе.

42.6.2. Тиоцианат

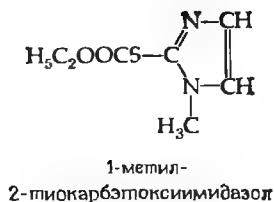
Тиоцианат и некоторые другие анионы, особенно хлорат и нитрат, оказывают тиреоингибирующее действие, препятствуя поглощению йода железой (разд. 42.2). Тиоцианат широко распространен в природе; он находится в крови, слюне, моче животных и во многих растениях, например у представителей рода *Brassica* (кабачки). Изотиоцианаты (например, находящиеся в горчичном масле), органические нитрилы и широко распространенные цианогенные гликозиды могут превращаться в организме млекопитающих в тиоцианаты в процессе метаболизма. При потреблении значительного количества пищевых продуктов, содержащих эти вещества, диета, которая в других условиях является адекватной по содержанию йода, может оказаться йоддефицитной; этим объясняется наличие эндемических очагов зоба в некоторых районах мира.

42.6.3. Тиокарбамиды

Некоторые другие органические соединения могут быть отнесены к числу антитиреоидных веществ. Среди наиболее активных из них следует прежде всего отметить группу соединений, имеющих тиокарбамидную группировку (например, тиомочевина, тиоурацил и пропилтиоурацил).



Другая группа включает производные имидазола (например, 1-метил-2-меркаптоимидазол и 1-метил-2-тиокарбэтоксимидазол).



Механизм действия этих лекарственных препаратов основан на их способности сильно ингибировать тиреоидную пероксидазу, катализирующую реакцию йодирования при биосинтезе тиреоидных гормонов (рис. 42.4). Было показано также, что эти лекарственные вещества являются ингибиторами тиреоидной пероксидазы при катализировании ею процессов окисления, не связанных с йодированием, например при окислении гваякола.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- DeGroot L. J., Stanbury J. B.*, The Thyroid and Its Diseases, 4th ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1976.
- Grave G. D.*, Thyroid Hormones and Brain Development, Raven Press, New York, 1977.
- Pitt-Rivers R., Trotter W. R.*, eds., The Thyroid Gland, vols. I and II, Butterworth, Inc., Washington, D. C., 1964.
- Rall J. E., Kopkin I. J.*, eds., The Thyroid and Biogenic Amines, American Elsevier/North-Holland, New York, 1972.
- Werner S. C., Ingbar S. H.*, eds., The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text, 3d ed., Harper and Row, Publishers, Incorporated, New York, 1971.

Обзорные статьи

- Edelhoc H.*, The Structure of Thyroglobulin and Its Role in Iodination, Recent Prog. Hormone Res., 21, 1—31, 1965.
- Edelman I. S.*, Thyroid Thermogenesis, New Engl. J. Med., 290, 1303—1308, 1974.
- Edelman I. S., Ismail-Beigi F.*, Thyroid Thermogenesis and Active Sodium Transport, Recent Prog. Hormone Res., 30, 235—257, 1974.
- Frieden E.*, Thyroid Hormones and the Biochemistry of Amphibian Metamorphosis, Recent Prog. Hormone Res., 23, 139—194, 1967.
- Greer M. A.*, The Natural Occurrence of Goitrogenic Agents, Recent Prog. Hormone Res., 18, 187—219, 1962.
- Hoch F. L.*, Biochemical Actions of Thyroid Hormones, Physiol. Rev., 42, 605—613, 1962.
- Ingbar S. H., Freinkel N.*, Regulation of Peripleral Metabolism of the Thyroid Hormones, Recent Prog. Hormone Res., 16, 353—403, 1960.
- Myant N. B.*, ed., Thyroid Gland, Br. Med. Bull., 16, 89—169, 1960.
- Oppenheimer J. H., Schwartz H. L., Surks M. I., Koerner D., Dillman W. H.*, Nuclear Receptors and the Initiation of Thyroid Hormone Action, Recent Prog. Hormone Res., 32, 529—565, 1976.

- Oppenheimer J. H., Surks M. I.*, Biochemical Basis of Thyroid Hormone Action, pp. 119—159, in G. Litwack, ed., Biochemical Actions of Hormones, vol. 3, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Sterling K., Lazarus J. H.*, The Thyroid and Its Control, *Annu. Rev. Physiol.*, **39**, 349—371, 1977.
- Tata J. R.*, Intracellular and Extracellular Mechanisms for the Utilization and Action of Thyroid Hormones, *Recent Prog. Hormone Res.*, **18**, 187—268, 1962.
- Taurog A.*, Thyroid Peroxidase and Thyroxine Biosynthesis, *Recent Prog. Hormone Res.*, **26**, 189—247, 1970.
- Wolff J.*, Transport of Iodide and Other Anions in the Thyroid Gland, *Physiol. Rev.*, **44**, 45—90, 1964.

Глава 43

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Паратгормон. Кальцитонин

Паращитовидные железы секретируют два гормона — *паратгормон* и *кальцитонин*. Вместе с витамином D (гл. 51) они являются главными регуляторными факторами в гомеостатической регуляции метаболизма кальция и фосфата. Ряд вопросов, связанных с участием этих гормонов в метаболизме кальция и фосфата в костной ткани, был освещен в гл. 39. В данной главе приведены сведения о структуре и секреции паратиреоидных гормонов, их метаболическом действии, а также о механизме их действия.

В то время как синтез и секреция паратгормона осуществляются в норме только паращитовидными железами, кальцитонин образуется и секретируется также щитовидной железой и тимусом (у низших позвоночных, например рыб, кальцитонин секретируется также ультимобранхиальным телцем). Это обстоятельство является, видимо, следствием общего эмбрионального происхождения указанных органов, которые содержат «С»-клетки, продуцирующие кальцитонин.

43.1. Паратгормон

43.1.1. Химия паратгормона

Паратгормон (М 9500) был выделен в гомогенном виде из бычьих, свиных, куриных и человеческих паращитовидных желез. У всех этих видов он представляет собой одиночную полипептидную цепь, содержащую 84 аминокислотных остатка. Установлена полная аминокислотная последовательность бычьего и свиного гормонов и частичная последовательность человеческого и куриного гормонов. Известным подтверждением правильности установления последовательности аминокислотных остатков в молекулах гормонов первых трех видов может служить синтез пептидов, содержащих 34 остатка с N-конца молекулы. Осуществление этого синтеза представляет особый интерес, так как синтезированная часть паратгормона проявляет *in vitro* почти полную (возможно,

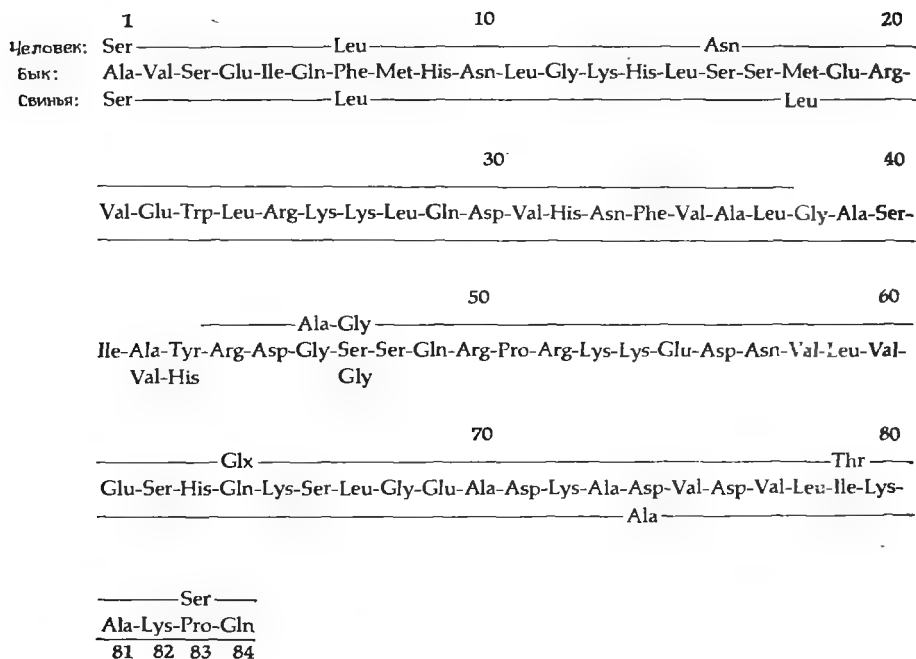


Рис. 43.1. Аминокислотная последовательность паратгормонов человека, быка и свиньи. Для гормонов быка и свиньи последовательности почти идентичны (за исключением указанных остатков). Указаны также отличия для гормона человека; в нем, однако, не идентифицированы остатки с 38-го по 43-й; остаток 64 (Glx) является либо глутаминовой кислотой, либо глутамином.

даже полную) биологическую активность нативного гормона. Однако *in vivo* активность (в расчете на молекулу) N-концевых пептидов меньше, чем всей молекулы; это позволяет предполагать, что $\frac{2}{3}$ молекулы гормона (с карбоксильного конца) либо увеличивают его связывание в ткани-мишени, либо замедляют деградацию и инактивацию в системе циркуляции и в периферических тканях. Удаление двух N-концевых аминокислотных остатков с помощью лейцинаминопептидазы приводит к потере биологической активности; при этом, однако, иммунологическая специфичность сохраняется. Это последнее обстоятельство обуславливает значительное расхождение данных о содержании гормона, получаемых биологическим и иммунологическим методами.

Сравнительные данные о последовательности паратгормонов человека, свиньи и быка (рис. 43.1) показывают, что в области остатков 1—34 существенных различий в последовательностях нет.

Оценка относительной биологической активности 34-членного N-концевого фрагмента гормона человека основывалось на результатах определений *in vitro*, а именно на степени стимулирования аденилатциклазы коркового слоя почек. Хотя полученные данные свидетельствуют о том, что активность пептидного фрагмента гормона человека сходна с таковой соответствующих (синтетических) фрагментов бычьего и свиного гормонов, они, однако, требуют осторожной интерпретации. Плазматические мембраны клеток коркового слоя почек, используемые в таких исследованиях, вызывают быструю деградацию пептидных гормонов в результате протеолиза. Полученные данные позволяют также предполагать, что либо остальная часть пептидной цепи гормона участвует в связывании с рецепторами клеток-мишеней, либо некоторые замены аминокислотных остатков в сегменте 1—34 влияют на специфичность связывания с различными клетками-мишенями. Это предположение основано на данных, согласно которым *in vitro* аденилатциклазная система препарата коркового слоя почек человека стимулируется полипептидом 1—34 гормона человека сильнее, чем аденилатциклаза из ткани крысы. В общем ясно, что некоторые различия в последовательности активного фрагмента гормонов разных видов, по-видимому, не приводят к серьезным изменениям гормональной функции.

Паратгормон находится в паращитовидной железе в виде прогормона, в структуре которого на N-конце имеется дополнительный гексапептид. N-Концевые гексапептиды человеческого и бычьего прогормонов идентичны и лишь незначительно отличаются от соответствующих гексапептидов исследованных пропаратгормонов других видов. Полагают, что прогормон является биологически неактивным до тех пор, пока не удален его N-концевой гексапептид.

В бесклеточных системах, полученных из клеток зародышей пшеницы или клеток асцитной опухоли мышей, при трансляции соответствующей мРНК, выделенной либо из человеческой, либо из бычьей паращитовидной железы, образуется полипептид (препаратгормон), в котором 25 аминокислот присоединены к N-концу пропаратгормона (содержащего 90 аминокислотных остатков), непосредственного предшественника паратгормона (содержащего 84 аминокислотных остатка). Кроме того, препаратгормон, так же как и прогормон, может дополнительно иметь небольшой пептидный фрагмент на C-конце. Препаратгормон был обнаружен также в интактных клетках паращитовидной железы; таким образом, было получено прямое доказательство того, что он является биосинтетическим предшественником пропаратгормона. Превращение препрогормона (в прогормон) происходит в течение 1 мин после завершения его синтеза в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Этот процесс аналогичен обра-

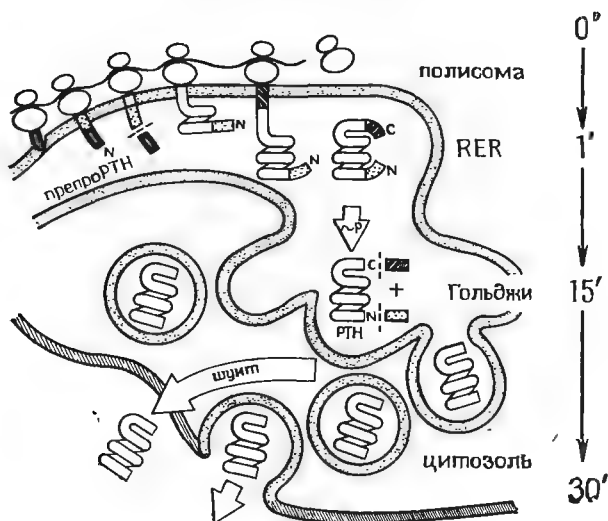


Рис. 43.2. Схема синтеза, процессинга и секреции паратгормона. Синтез препропаратгормона (препроПТН) начинается на рибосомах. Когда растущая цепь достигает определенной длины, она попадает во внутреннее пространство эндоплазматического ретикулума (ЭР). При удалении N-концевого фрагмента, содержащего 22—25 аминокислотных остатков, из препроПТН образуется проПТН; на схеме в его пептидной цепи обозначен N-концевой гексапептид (N) и пептидный сегмент на C-конце. ПроПТН перемещается с помощью потребляющей энергию ($\sim P$) механизма в зону Гольджи, в которой N-связанный с мембраной протеолитический комплекс отщепляет N- и C-концевые фрагменты; в результате образуется нативный паратгормон (ПТН). Время, необходимое для образования гормона из предшественников, составляет примерно 15 мин; далее гормон упаковывается в гранулы. На схеме показано, как участок мембраны аппарата Гольджи формирует окруженную мембраной секреторную гранулу. Сформировавшиеся гранулы показаны на схеме под структурой Гольджи в цитозоле; эти гранулы могут затем секретироваться путем экзоцитоза. Стрелка с надписью «шунт» указывает, что некоторое количество образовавшегося ПТН может секретироваться, не входя в состав гранул; кроме того, некоторые секреторные гранулы могут «индивидуально» выпускать свое содержимое за пределы клетки. [Cohn D. V., Hamilton J. W., Cornell Vet., 66, 282 (1976).]

зованию ряда других пробелков и препробелков, когда примерно 20—25 N-концевых аминокислотных остатков утрачивается при освобождении вновь синтезированной полипептидной цепи из шероховатого эндоплазматического ретикулума (гл. 41, 46 и 48).

Превращение прогормона в секретируемый паратгормон происходит примерно за 15—20 мин, как и в случае процессинга ряда других секретируемых белков. Этот период, как полагают, включает время, необходимое для транспорта прогормона от места его синтеза через гладкий эндоплазматический ретикулум и мик-

ротрубочки до комплекса Гольджи, где происходит превращение прогормона в гормон и внедрение последнего в секреторные гранулы. Регуляторная роль Ca^{2+} на этих последовательных этапах рассматривается ниже. Путь биосинтеза паратгормона представлен на рис. 43.2.

43.1.2. Регуляция секреции и действия паратгормона

Основным местом действия паратгормона являются почки и кости скелета; на каждый из этих органов гормон действует непосредственно. Главный объект гормональной регуляции — это концентрация ионов Ca^{2+} ; последняя в свою очередь специфически влияет на гормональную секрецию паращитовидных желез.

43.1.2.1. Регуляция секреции паратгормона

Секреция паратгормона паращитовидными железами регулируется концентрацией ионизированного Ca^{2+} в сыворотке; скорость секреции изменяется обратно пропорционально $[\text{Ca}^{2+}]$ и быстро реагирует на изменения этой концентрации. Поэтому при снижении $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке после инъекции фторидов, оксалатов или кальцийсвязывающих хелатных соединений секреция паратгормона быстро повышается. Наоборот, при повышении $[\text{Ca}^{2+}]$ происходит уменьшение секреции гормона. Регуляция секреции паратгормона концентрацией Ca^{2+} в сыворотке основана на взаимодействии Ca^{2+} с каким-то компонентом плазматической мембраны клеток паращитовидной железы (возможно, с β -адренергическим рецептором); в результате этого взаимодействия изменяется образование cAMP. Это приводит к немедленному изменению скорости секреции гормона (см. ниже). Помимо быстрого действия на скорость секреции гормона Ca^{2+} может модулировать также (но более медленно) общее количество паратгормона, образуемого железами; согласно предполагаемому механизму эта модуляция осуществляется путем регуляции скорости внутриклеточной деградации гормона или прогормона. Это предположение основывается на наличии в клетках паращитовидной железы Ca^{2+} -чувствительной протеолитической системы. В норме расщепляется до 90% вновь образованных гормона и прогормона. При понижении $[\text{Ca}^{2+}]$ в железе в результате содержания животных на дефицитной по кальцию диете, а также при понижении $[\text{Ca}^{2+}]$ в соответствующих опытах *in vitro* скорость деградации гормона уменьшается.

У человека период полужизни циркулирующего паратгормона составляет примерно 20—30 мин, что вполне сопоставимо с данными для других полипептидных гормонов подобного размера.

43.1.2.2. Действие паратгормона

Плазматические мембраны клеток тканей-мишеней содержат рецепторы, специфические к паратгормону. Связывание гормона стимулирует мембранно-связанную аденилатциклазу; происходящее увеличение [сАМР] является непосредственной причиной характерных ответных процессов в клетках почек и костей. Точная природа этих процессов неизвестна; при этом происходит частичное перераспределение внутриклеточного Ca^{2+} ; это относится к фракциям Ca^{2+} , связанным с клеточными белками или находящимся в митохондриях и пузырьках эндоплазматического ретикулума.

Имеются весьма убедительные данные о том, что паратгормон влияет на клеточную пролиферацию, изменяя $[\text{Ca}^{2+}]$ в плазме. Уровень митотической активности в различных клетках (о котором можно судить по скорости синтеза ДНК) зависит от $[\text{Ca}^{2+}]$ как *in vivo*, так и *in vitro*, в частности при индуцируемой лектинами трансформации лимфоцитов (гл. 32). Ca^{2+} абсолютно необходим в период пролиферативной фазы иммунного ответа *in vitro*. Имеются данные о том, что удаление у крыс паращитовидных желез за 24 ч перед введением антигена препятствует образованию антител.

Действие на почки. Паратгормон быстро связывается с клетками почек, вызывая увеличение канальцевой реабсорбции Ca^{2+} и Mg^{2+} , увеличение экскреции K^+ , P_i , HCO_3^- и уменьшение экскреции H^+ и NH_4^+ (см. также гл. 35).

Наиболее ярким следствием действия паратгормона является значительная фосфатурия, обусловленная снижением канальцевой реабсорбции фосфата (разд. 35.2.6.1). Она сопровождается повышением в плазме $[\text{Ca}^{2+}]$; последний поступает из костей — главного резервуара кальция. При гипосекреции паратгормона или же после экспериментального удаления желез наблюдается уменьшение экскреции фосфата, повышение $[\text{P}_i]$ в крови и понижение $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке.

Паратгормон стимулирует также в почках глюконеогенез из обычной смеси аминокислот, лактата, глицерина и интермедиатов цикла лимонной кислоты (разд. 14.5.1) и увеличивает скорость потребления кислорода почками. Неясно, однако, связаны ли эти метаболические эффекты с изменением канальцевой реабсорбции в почках.

Помимо влияния на регуляцию метаболизма электролитов почками и на глюконеогенез паратгормон оказывает значительное влияние на способность почек образовывать активную форму витамина D, которая функционирует в метаболизме Ca^{2+} (см. ниже).

Действие на кости. Действие паратгормона на кости характеризуется четырьмя основными эффектами (см. также гл. 39):

1) торможением синтеза коллагена в активных остеобластах, 2) увеличением остеолиза остеоклестами, 3) повышением остеолиза остеоклестами, 4) увеличением скорости созревания клеток-предшественниц, дифференцирующихся в остеобласты и остеоклесты; последний эффект является, возможно, ответной реакцией на два предшествующих. Эти эффекты обнаруживаются также *in vitro* при действии гормона на черепную кость крысинаго эмбриона, инкубируемую в подходящей среде; их рассматривают как следствие прямого действия гормона. В результате рассмотренных процессов снижается Ca^{2+} -связывающая способность кости и может происходить эрозия даже хорошо кальцинированной кости.

Паратгормон вызывает также опосредованно мобилизацию Ca^{2+} кости; он стимулирует образование в почках 1,25-дихсихолекальциферола из 25-окихсичолекальциферола (разд. 51.2.1). 1,25-Дихсичолекальциферол в свою очередь является формой витамина D (гл. 51), эффективно мобилизующей Ca^{2+} кости и увеличивающей транспорт Ca^{2+} в кишечнике. Паратгормон, активируя в почке аденилатциклазу (разд. 41.1.3), по-видимому, стимулирует синтез фермента — 25-окихсичолекальциферол-1-гидроксилазы и таким путем увеличивает образование активного витамина — дихсичолекальциферола.

Таким образом, при действии паратгормона наблюдается усиление рассасывания кости, приводящее к увеличению освобождения Ca^{2+} , обеднению матрикса кости протеогликаном и уменьшению содержания коллагена, возможно, в результате ингибирования синтеза коллагена остеобластами. Поскольку эти процессы сопровождаются снижением декарбоксилирования изоцитрата и накоплением изолимонной и молочной кислот в клетках костей, было высказано предположение, что происходящее повышение $[\text{H}^+]$ способствует переносу Ca^{2+} из костей в кровь и другие внеклеточные жидкости. Истинный механизм освобождения Ca^{2+} из минеральной структуры костей остается неизвестным.

Следует отметить, что выраженная гиперкальцемия и рассасывание костей наблюдаются также при продолжительном введении кортикостероидов (гл. 45). В опытах с переживающими паразитовидными железами крысы эти стероиды увеличивают секрецию; это позволяет предполагать, что действие кортикостероидов на кости опосредовано паразитовидными железами.

Действие на желудочно-кишечный тракт. Введение паратгормона приводит к увеличению всасывания Ca^{2+} и P_i из желудочно-кишечного тракта, что обусловлено усилением поглощения клетками ворсинок слизистой кишечника этих ионов и последующим переходом последних в кровь. Это действие зависит от поступления с пищей адекватного количества витамина D (гл. 51) и свя-

43.2.2. Регуляция секреции и действия кальцитонина

Главным объектом действия кальцитонина являются кости; другой объект — это, очевидно, почки. *In vitro* стимулирующее действие кальцитонина на аденилатциклазную активность в почках и кости примерно в три раза меньше, чем у паратгормона. Как и в случае паратгормона, функцией кальцитонина является поддержание $[Ca^{2+}]$ в крови; концентрация Ca^{2+} в плазме сильно влияет на секрецию кальцитонина; на последнюю оказывают влияние и другие факторы (см. ниже).

43.2.2.1. Регуляция секреции кальцитонина

При физиологических концентрациях Ca^{2+} в крови секреция кальцитонина происходит, по-видимому, постоянно и изменяется пропорционально $[Ca^{2+}]$ крови. Содержание гормона в крови увеличивается в ответ на повышение $[Ca^{2+}]$ и понижается при снижении $[Ca^{2+}]$ крови. Эти ответные реакции, следовательно, противоположны тем, которые наблюдаются при регуляции этим ионом секреции паратгормона.

Секрецию кальцитонина регулирует еще одна группа факторов. Глюкагон, гормон поджелудочной железы (гл. 46), также стимулирует секрецию кальцитонина; сообщалось, что подобным действием обладает и гастрин — гормон желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что повышение содержания Ca^{2+} в диете увеличивает секрецию глюкагона и, следовательно, регулирует опосредованно освобождение кальцитонина.

43.2.2.2. Действие кальцитонина

Основная физиологическая роль кальцитонина состоит в предотвращении гиперкальциемии, потенциально возможной при поступлении в организм кальция. Гормон осуществляет эту функцию, по-видимому, путем торможения процесса выхода кальция из костей. Влияние гормона на матрицу кости незначительно и имеет второстепенное значение по сравнению с «кальциевым эффектом». Имеются, однако, данные о том, что введение крысам кальцитонина значительно стимулирует включение глюкозамина в гликопротеиды в костях, почках и крови (но не в печени и некальцинированной соединительной ткани); в «чувствительных» тканях увеличивается, в частности, синтез гликопротеидов в плазматических мембранах. Связь рассмотренных эффектов с увеличением транспорта Ca^{2+} и P_i в митохондрии, наблюдаемым при действии кальцитонина *in vivo* или *in vitro*, остается неясной.

Действие кальцитонина и паратгормона на кости имеет в общем противоположный характер. Кальцитонин уменьшает рассасывание

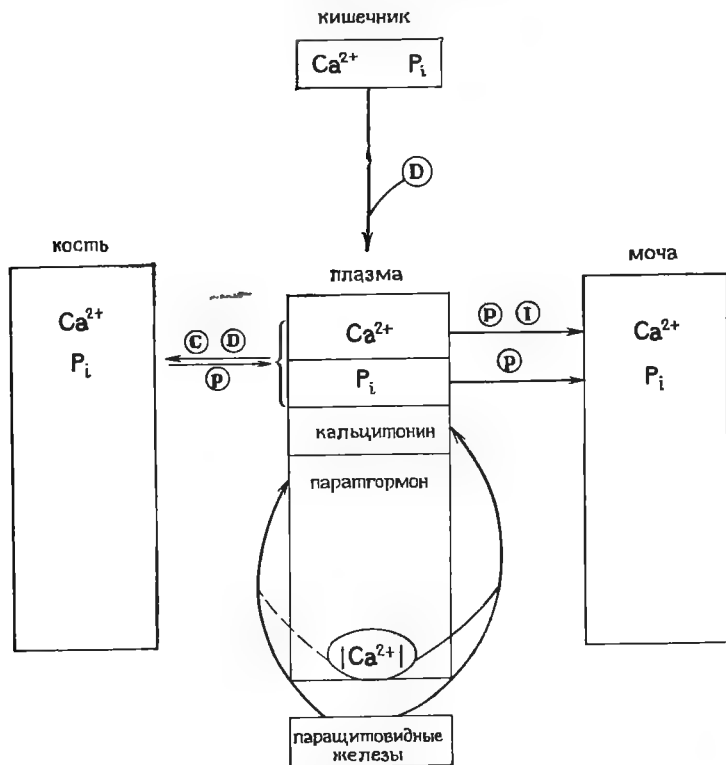


Рис. 43.4. Схема взаимоотношений паратгормона (P), кальцитонина (C) и 1,25-дигидроксиголекальциферола (D) при регуляции метаболизма кальция и фосфата. $[Ca^{2+}]$ — — — торможение секреции; $[Ca^{2+}]$ — стимуляция секреции. I — непрямое действие Ca^{2+} ; при повышении $[Ca^{2+}]$ в плазме реабсорбция Ca^{2+} в почечных канальцах ограничена.

кости, что сопровождается гипокальциемией и гипофосфатемией и уменьшением экскреции Ca^{2+} и оксипролина с мочой. Эти эффекты являются, по-видимому, следствием тормозящего действия кальцитонина на остециты и остеокласты. Увеличение экскреции P_i является, вероятно, вторичным процессом, связанным с изменением $[Ca^{2+}]$ в плазме.

Хотя действие кальцитонина на кости противоположно действию паратгормона, кальцитонин не является антипаратгормоном. Вероятно, гормоны действуют по крайней мере на два различных типа клеток в костях; одни клетки чувствительны к паратгормону, но не кальцитонину, а другие чувствительны преимущественно к кальцитонину. Кальцитонин, подобно паратгормону, повышает $[cAMP]$ в чувствительных к нему клетках костей.

Было высказано предположение, что кальцитонин регулирует обновление клеточного Ca^{2+} , действуя на мембранную Ca^{2+} -зависимую АТФазу, а через нее на функционирование Ca^{2+} -насоса. Возможная связь подобного процесса с влиянием кальцитонина на синтез почками активной формы витамина D (разд. 51.2.1) остается неясной. Точный механизм действия кальцитонина остается, следовательно, невыясненным.

На рис. 43.4 схематически изображены некоторые взаимоотношения, складывающиеся при действии паратгормона, кальцитонина и витамина D на метаболизм Ca^{2+} и P_i .

43.2.3. Гипо- и гиперпаратиреоз

Гипопаратиреоз встречается у людей относительно редко; он наблюдается либо после операций на щитовидной или паращитовидной железах, либо (реже) при заболеваниях паращитовидной железы. Гипокальцемия, конвульсии, тетанические судороги и при отсутствии лечения летальный исход указывают на определенную роль кальция в поддержании нормальной нервно-мышечной возбудимости (разд. 39.1.1).

Гиперпаратиреоз возникает либо при гиперфункции паращитовидных желез, обусловленной опухолью или гиперплазией желез, либо в эксперименте вследствие продолжительного введения экстракта желез. У человека тяжелый первичный клинический гиперпаратиреоз ведет к фиброзному оститу, характеризующемуся повышением $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке крови, уменьшением $[\text{P}_i]$ и значительным повышением секреции Ca^{2+} почками. Повышение экскреции Ca^{2+} часто вызывает образование мочевых камней, что приводит к нарушению (вторичному) функции почек. В этом случае экскреция P_i и Ca^{2+} уменьшается, $[\text{P}_i]$ в сыворотке повышается и $[\text{Ca}^{2+}]$ возвращается к нормальному уровню. Однако в этот период продолжается рассасывание минеральной основы кости и Ca^{2+} и P_i , не попадающие в мочу, могут выделяться с калом. Далее, при значительной потере Ca^{2+} возникают множественные очаги декальцинирования костей, что значительно повышает вероятность переломов. Нарушения метаболизма костей сопровождается повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови.

Гиперпаратиреоз и характеризующие его симптомы могут возникать также у больных с хронической почечной недостаточностью. Задержка P_i при заболеваниях почек снижает $[\text{Ca}^{2+}]$ в сыворотке крови, что стимулирует образование паратгормона (см. выше) и может привести к гиперплазии паращитовидных желез.

Деформирующий остит (болезнь Пейджета) не связан с поражением паращитовидных желез; при этом заболевании, однако, также наблюдается увеличение скорости рассасывания костей.

Предварительные данные свидетельствуют с том, что продолжительное введение кальцитонина больным с деформирующим оститом приводит к прогрессивному снижению ненормально высокой скорости рассасывания костей.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Aurbach G. D.*, ed., Handbook of Physiology, sec. 7: Endocrinology, vol. VII: Parathyroid Gland, American Physiological Society, Washington, D. C., 1976.
Talmadge R. V., Owen M., Parsons J. A., Calcium-Regulating Hormones, International Congress Series No. 346, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.

Обзорные статьи

- Aurbach G. D., Keutmann H. T., Niall H. D., Tregear G. W., O'Riordan J. L. H., Marcus R., Marx S. J., Potts J. T., Jr.*, Structure, Synthesis, and Mechanism of Action of Parathyroid Hormone, Recent Prog. Horm. Res., **28**, 353—398, 1972.
Cohn D. V., Hamilton J. W., Newer Aspects of Parathyroid Chemistry and Physiology, Cornell Vet., **66**, 271—300, 1976.
Habener J. F., New Concepts in the Formation, Regulation of Release, and Metabolism of Parathyroid Hormone, pp. 197—224, in R. Porter and D. W. Fitzsimons, eds., Ciba Found. Symp. **41**, 1976.
Habener J. F., Kemper B. W., Rich A., Potts J. T., Jr., Biosynthesis of Parathyroid Hormone, Recent Prog. Horm. Res., **33**, 249—308, 1977.
Mallette L. E., Bilezikian J. P., Heath D. A., Aurbach G. D., Primary Hyperparathyroidism: Clinical and Biochemical Features, Medicine, **53**, 127—146, 1974.
Rasmussen H., Parathyroid Hormone, Calcitonin, and the Calciferols, pp. 660—773, in R. H. Williams, ed., Textbook of Endocrinology, 5th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
Reiss E., Canferbury J. M., Emerging Concepts of the Nature of Circulating Parathyroid Hormones, Recent Prog. Horm. Res., **30**, 391—429, 1974.

Глава 44

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

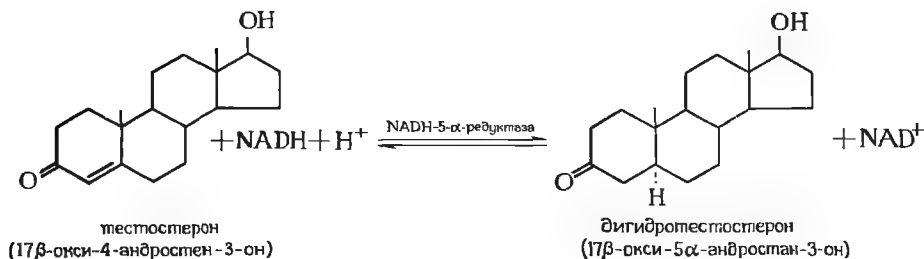
Андрогены. Эстрогены

Андрогены (от греческого *andros*) и *эстрогены* (от греческого *oistros*) — родовые термины для обозначения ответственных за развитие вторичных половых признаков гормонов, секретируемых главным образом семенниками и яичниками соответственно. Эстрогены имеются также в семенниках и надпочечниках; это, по-видимому, обусловлено развитием в эмбриогенезе семенников, яичников и коры надпочечников из общего источника.

44.1. Семенники; мужские половые гормоны

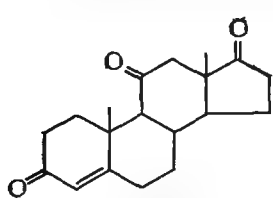
44.1.1. Химия мужских половых гормонов

Главными гормонами семенников являются тестостерон и дигидротестостерон, образующиеся в интерстициальных клетках. Активным андрогеном в некоторых тканях, например в предстательной железе, является дигидротестостерон; он быстро образуется в ткани железы в результате восстановления тестостерона, катализируемого *C*₁₉-стероид — 5 α -редуктазой.

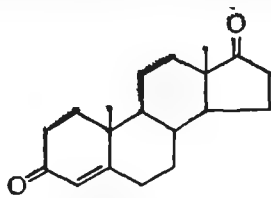


Для других клеток-мишеней андрогенов, например мышечных, активным андрогеном является тестостерон.

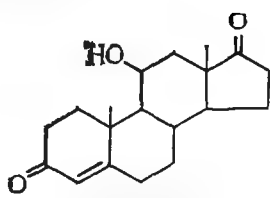
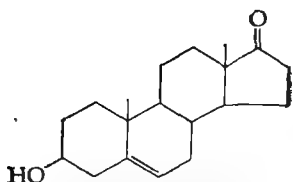
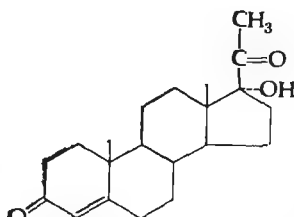
Вещества с андрогенной активностью синтезируются также в надпочечниках. Среди них можно отметить следующие:



андреностерон



4-андростен-3,17-дион

11β-окси-4-андростен-
3,17-дион3-окси-5-андростен-17-он
(дегидроизоандростерон)

17α-оксипрогестерон

Термины *андрогены* и *андрогенные соединения* используются также как родовое название для семейства C_{19} -стероидов, хотя и не все C_{19} -стероиды обладают биологической андрогенной активностью. С другой стороны, некоторые стероиды с андрогенной активностью не являются C_{19} -соединениями, например 17α-оксипрогестерон.

Ряд метаболитов, обладающих активностью мужских половых гормонов, находится в моче; они рассмотрены ниже.

44.1.2. Биогенез андрогенов

Биосинтез всех стероидных гормонов начинается с холестерина, который образуется из ацетил-КоА (гл. 18). Первые стадии процесса превращения холестерина в тестостерон катализируются ферментным комплексом, обнаруженным во всех тканях, образующих стероидные гормоны. Реакции, приведенные на рис. 44.1, являются уникальными для этих тканей и осуществляются в митохондриях. Ферментный комплекс включает *холестерин-десмолазу*, требующую NADP, Mg^{2+} (или Ca^{2+}) и цитохром P_{450} (разд. 13.6.6); образующийся в результате прегненолон является главным стероидным предшественником всех стероидных гормонов. Он проявляет регуляторное действие (по типу обратной связи) на стерои-

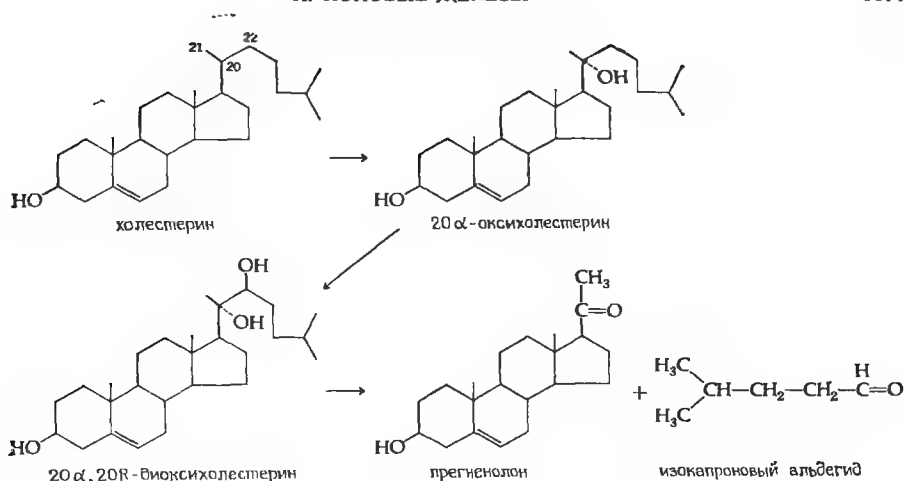


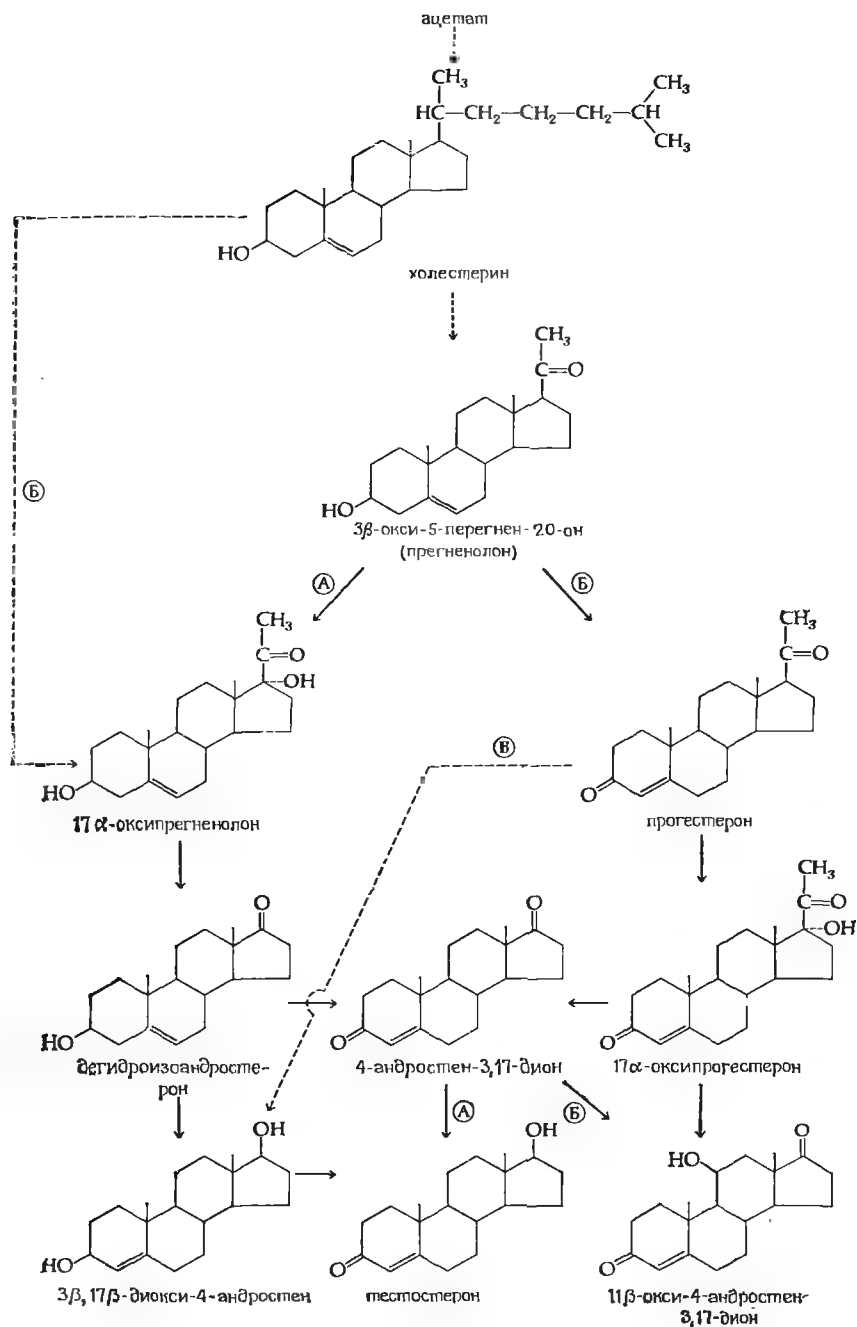
Рис. 44.1. Последовательность стадий при превращении холестерина в прегненолон (предшественник стероидных гормонов), в ходе которого происходит расщепление боковой цепи холестерина.

догенез из холестерина, ингибируя начальную стадию (гидроксилирование боковой цепи), которая является скоростьлимитирующей при биосинтезе стероидов. Ферментативное оксигенирование по C_{22} может происходить одновременно с расщеплением связи между углеродами 17 и 20.

Ферменты, участвующие в последующих превращениях прегненолона, находятся в эндоплазматическом ретикулуле клеток, образующих стероиды. Однако имеются два исключения — это 11β -гидроксилаза и 18 -гидроксилаза митохондрий надпочечников (гл. 45).

Главные пути биосинтеза андрогенов приведены на рис. 44.2. Скоростьлимитирующими стадиями в процессе синтеза тестостерона являются, по-видимому, гидроксилирование холестерина (рис. 44.1) и расщепление боковой цепи; эти стадии стимулируются гипофизарными гонадотропинами (разд. 48.3). Андрогены могут образовываться также в периферических тканях в результате отщепления 2-углеродной боковой цепи от циркулирующих кортикостероидов (гл. 45).

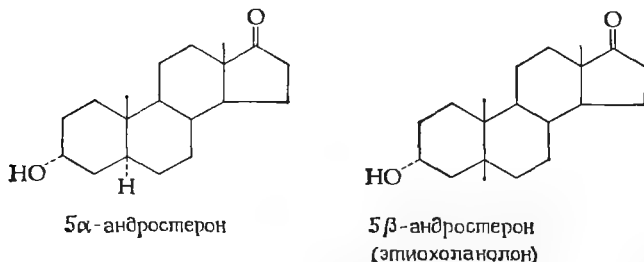
Для биосинтетических путей, начинающихся от холестерина (приведенных на рис. 42.2), исходным субстратом может быть также 3-окисульфатный эфир холестерина; при этом сульфатная группа сохраняется на всех стадиях. Известно, например, что семенники и надпочечники секретируют в венозную кровь дегидроизоандростеронсульфат; однако функция этого метаболита еще неизвестна. Ткань плода человека имеет высокую *сульфурилазную*



и очень низкую *сульфатазную* активности; микросомальная ферментная система печени плода человека катализирует гидроксилирование сульфатных производных стероидов.

44.1.3. Метаболическая судьба андрогенов

Двумя главными метаболитами тестостерона, которые обнаруживаются в моче, являются 5α - и 5β -андростерон.



При метаболизме андрогенов происходит также гидроксилирование стероидного ядра в положениях 11 и 18. Соответствующие оксипроизводные приведенных выше андростеронов были выделены из мочи человека.

Печень — главное место метаболической трансформации андрогенов. У некоторых видов животных, например крыс, важным путем экскреции метаболитов андрогенов (наряду с мочой) является желчь; этот путь имеет несколько меньшее значение у человека.

В печени осуществляются четыре основных типа реакций метаболизма андрогенов; реакции трех типов катализируются NAD- и NADP-зависимыми ферментными системами: 1) обратимое превращение тестостерона в 4-андростен-3,17-дион; 2) восстановление двойной связи 4,5 кольца А группой ферментов, называемых Δ^4 -редуктазами; 3) обратимое взаимопревращение 3-окси- и 3-кетопроизводных, катализируемое 3α - и 3β -оксистероид-дегидрогеназами; наконец, это образование глюкозидуронидных и сульфатных конъюгатов метаболитов андрогенов. Эти конъюгаты, экскретируемые с желчью и мочой, являются водорастворимыми, однако большинство из них не обладает биологической

Рис. 44.2. Путь биосинтеза андрогенов. А — в семенниках, яичниках, надпочечниках и плаценте; Б — в надпочечниках; В — в семенниках и (при патологии) в яичниках и в надпочечниках; в ходе процесса не происходит образования 4-андростен-3,17-диола, интермедиатом является тестостеронацетат.

Таблица 44.1.

Относительная андрогенная активность некоторых стероидов, выделенных из природных источников^а

Обычное название	Химическое название	Источник	Количество, примерно равное 1 МЕ, мкг ^б
Тестостерон	17 β -Окси-4-андростен-3-он	Семенники быка и жеребца, кровь семенной вены	15
Дигидротестостерон ^а	17 β -Окси-5 α -андростан-3-он	Предстательная железа	20—30
Андростерон	3 α -Оксн-5 α -андростан-17-он	Моча человека, стельной коровы и быка	100
Дегидроизоандростерон	3 β -Окси-5 андростен-17-он	Моча человека, стельной коровы и быка	300
Изоандростерон	3 β -Окси-5 α -андростан-17-он	Моча человека и жеребых кобыл	700
Этиохоланолон	3 α -Окси-5 β -андростан-17-он	Моча человека	г
Адреностерон	4-Андростен-3,11,17-тринон	Кора надпочечников	500
Андростендион	4-Андростен-3,17-дион	Кора надпочечников, кровь семенной вены	100
17 α -Окспрогестерон	17 α -Окси-4-прегнен-3,20-дион	Кора надпочечников	500

^а По данным: Dorfman R. J., Biochemistry of Androgens, pp. 467—548, in G. Pincus, and K. V. Thiman, eds., The Hormones, vol. I, chap. 12, Academic Press, Inc., New York, 1948.

^б За международную единицу (МЕ) андрогенов принята активность 100 мкг андростерона. Относительные активности андрогенов в этой таблице являются приближенными; они получены в основном с помощью теста на гребне каплуна и не обязательно должны соответствовать относительным активностям, определенным в биотестах на млекопитающих.

в Образуются из тестостерона путем восстановления.

г Не активен в дозе 1200 мкг.

активностью. При обработке мочи кислотой (при нагревании) или же β -глюкуронидазой и сульфатазой освобождаются биологически активные андрогены, которые могут быть затем экстрагированы неполярными растворителями. Сульфатные конъюгаты могут служить также запасной формой стероидов; например, в семенниках и надпочечниках находится дегидроизоандростеронсульфат.

В печени, а также других органах, в первую очередь в надпочечниках, семенниках и предстательной железе, происходят и другие метаболические трансформации андрогенов. Особенно важной является реакция гидроксилирования, приводящая к образованию 2 β -, 6 β -, 11 β - и 16 α -оксипроизводных. Кроме того, в печени и ткани семенников происходит дегидратация кольца D, приводящая к образованию Δ^{16} -производных.

При приеме некоторых лекарственных препаратов, например барбитала, может резко снизиться образование обоих главных метаболитов тестостерона, а именно андростерона и этиохоланона; это обусловлено стимулированием гидроксилирующих процессов в печени (разд. 13.6) и увеличением образования гидроксилированных метаболитов тестостерона. Еще несколько C₁₉-стероидов, помимо рассмотренных выше, было выделено из мочи пациентов с различными заболеваниями.

Относительная андрогенная активность ряда соединений приведена в табл. 44.1; тестостерон и дигидротестостерон являются наиболее мощными среди природных андрогенов.

Поскольку ряд метаболитов тестостерона, находящихся в моче, имеет кетонную группу у C-17, эти соединения называют 17-кетостероидами; их концентрация в моче служит важным показателем эндогенного образования андрогенных гормонов. Необходимо, однако, отметить, что ряд метаболитов тестостерона, на долю которых приходится значительная часть суммарного количества метаболитов, находящихся в плазме и моче, не имеют кетогруппы в положении 17 (например, дигидротестостерон и эпитестостерон (17 α)). Общий метод определения 17-кетостероидов основан на реакции с *m*-динитробензолом в щелочном растворе, в результате которой образуется характерное пурпурное окрашивание.

Постоянно экскретируемые 17-кетостероиды образуются при метаболизме стероидов, секретируемых половыми железами и надпочечниками; у здоровой взрослой женщины ежедневная экскреция (4—17 мг) составляет примерно $\frac{2}{3}$ экскреции у мужчин (6—28 мг). Перед половой зрелостью количество экскретируемых 17-кетостероидов составляет примерно $\frac{1}{3}$ от количества, экскретируемого взрослым человеком. 17-Кетостероиды, образующиеся из гормонов коры надпочечников, обычно имеют также кислородную функцию (гидроксильную или кетонную группу) у C₁₁ и называются 11-окси-17-кетостероидами. Концентрация 11-дезоксиде-

11-окси-17-кетостероидов в моче характеризуют относительные секреторные активности семенников и коры надпочечников соответственно.

44.1.4. Секреция, действие и функции андрогенов

Секреция тестостерона клетками Лейдига в семенниках контролируется аденогипофизарным лютеинизирующим гормоном (ЛН, гл. 48), секреция которого в свою очередь регулируется гипоталамическим фактором ЛН-РН (гл. 41).

Андрогены транспортируются в крови гликопротеидом плазмы (М 94 000), называемым *тестостерон-эстрадиолсвязывающим глобулином*. Этот белок был получен в высокоочищенном состоянии; он находится в следовых количествах в глобулиновой фракции белков плазмы и характеризуется высокой константой ассоциации для тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола.

Общие представления о механизме действия стероидных гормонов на клеточную активность были рассмотрены выше. Рецепторные белки, специфически связывающие оба активных андрогена, тестостерон и дигидротестостерон, находятся в цитозольной и ядерной фракциях клеток только тканей-мишеней этих гормонов. Следует отметить локализацию дигидротестостерона и превращение тестостерона в его дигидроформу в ядрах клеток предстательной железы. Последние содержат связанную с хроматином *стероид-5 α -редуктазу*, которая катализирует NADPH-зависимое восстановление тестостерона в 5 α -дигидротестостерон.

Хромосомальные негистоновые белки из хроматина ядер семенников и предстательной железы содержат органоспецифические акцепторы для комплексов дигидротестостерона с его цитоплазматическим рецептором. На связывание акцептора с комплексом, образованным цитоплазматическим рецептором и гормоном, оксигормонов может быть перенесена с фракцией негистоновых белков. Акцепторная способность хроматина ткани-мишени андрогенных гормонов может быть перенесена с фракцией негистоновых белков, ассоциированных с ДНК, на хроматин тканей, не являющихся мишенями; при этом стимулируется синтез новой мРНК. Этот механизм согласуется с общей концепцией действия стероидных гормонов (разд. 41.1.3).

Андрогены оказывают выраженное анаболическое действие на обмен азота и кальция, ускоряя рост тканей у молодых животных. Это проявляется в значительном повышении синтеза ядерных ДНК и РНК в тканях-мишенях, ускорении транслокации ядерной РНК в цитоплазму и стимулировании синтеза специфических цитоплазматических рибосомальных белков (гл. 26). Далее, стимулирующие рост гормоны, в том числе андрогены, ускоряют синтез фосфолипидов в различных мембранах, в частности в плазматиче-

ческих мембранах и эндоплазматическом ретикулуме. Как указывалось выше (разд. 41.1.3), белковый синтез в клетках-мишенях является, по-видимому, главным процессом, на который влияют стероидные гормоны. Введение тестостерона приводит к увеличению активностей ДНК-полимеразы и тимидин-киназы, а также стимулирует синтез белков, обладающих высоким сродством к ДНК, в предстательной железе — первичной ткани-мишени гормона. Из ДНК-полимераз предстательной железы только α -ДНК-полимераза (гл. 25) значительно стимулируется андрогенами. Повышение ДНК-полимеразной активности после введения стероидов сочетается с увеличением числа митозов и ускорением репликации ДНК; соответственно возрастает синтез белка *de novo* (гл. 26). Один из таких белков, синтез которого специфически увеличивается при действии андрогенов на ткани-мишени, обладает ДНК-связывающей активностью (гл. 25); изменение этой активности предшествует увеличению репликации ДНК и митозам. Белок с ДНК-связывающей активностью является, следовательно, важным регуляторным фактором; полагают, что количество его критически зависит от концентрации циркулирующих андрогенов и что от него зависит длительность лаг-периода, предшествующего увеличению предстательной железы и делению клеток.

В мозге также имеются рецепторы тестостерона и, кроме того, ферментный аппарат для превращения этого стероида в женский половой гормон эстрадиол (разд. 44.3.1). Стероидные гормоны влияют на развитие мозга млекопитающих, участвуя в формировании нервных путей, которые контролируют поведение; у взрослых особей они регулируют функции мозга и поведенческие реакции. Эти гормоны действуют также как регуляторы секреции стероидных гормонов, влияя на систему гипоталамус — гипофиз — половые железы (на уровне гипоталамуса) (разд. 41.1).

Фундаментальное значение андрогенов для роста и развития организма обнаруживается при кастрации. Если она производится в раннем возрасте, то не происходит развития вторичных половых признаков. У мужчин кастрация перед наступлением половой зрелости задерживает окостенение эпифизов длинных трубчатых костей, что приводит к увеличению роста. Нижние конечности становятся непропорционально длинными, увеличивается отложение жировой ткани, распределение ее оказывается таким, какое характерно для женского организма. Гортань не выступает, как у взрослых мужчин, и голос остается высоким (по тону). Хотя на голове волосы могут быть пышными, они не растут на лице и на теле. Мужской половой орган остается инфантильным, и половое влечение не развивается. Мышечная сила может быть значительно снижена. Если кастрация осуществляется после полового созревания, то изменения в общем имеют такой же характер, как описано выше, однако они выражены в значительно меньшей степени.

Предварительное введение андрогенных соединений предотвращает нарушения, возникающие после кастрации; эти соединения могут в значительной степени «обратить» изменения, возникшие у кастрированных животных, приближая их к нормальному состоянию. Действие андрогенов на половые органы и ткани, помимо отмеченных выше эффектов, вызывает увеличение в составе семенной плазмы доли богатого белком секрета семенных пузырьков (содержащего фруктозу, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, холин, глицерофосфорилхолин, простагландины и протеиназы). Исследования, проведенные *in vitro* на срезах семенных пузырьков крысы, показали, что секреторный эффект тестостерона является прямым (подобное же действие оказывает дибутирил-сАМР) и что при этом происходит фосфорилирование цитоплазматических компонентов. Секрет находится либо в секреторных гранулах, либо в лизосомах (либо и в гранулах, и в лизосомах) и освобождается в среду.

Содержание фруктозы в секрете семенных пузырьков (см. выше) увеличивается при стимуляции тестостероном; это связано с повышением активности двух ферментов — альдозоредуктазы и кетозоредуктазы (разд. 15.7.9). Фруктоза семенной плазмы используется сперматозоидами как источник энергии. Рассмотренное выше выраженное анаболическое действие тестостерона явилось предпосылкой для использования гормона (в некоторых случаях) для ускорения роста детей, в период, предшествующий половой зрелости.

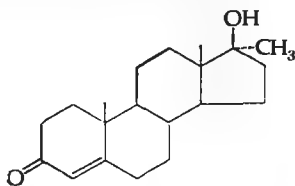
Ответная реакция на введение мужских половых гормонов, тормозится при одновременном введении женских половых гормонов, и наоборот. Это является основой лечения карциномы молочной железы либо путем удаления яичников, либо введением тестостерона, а также использования эстрогенов при лечении карциномы предстательной железы (часто с удалением семенников).

Антагонистическое действие эстрогенов по отношению к андрогенам в небольшой степени присуще и прогестерону. Было описано также несколько соединений с антиандрогенной активностью, которые (в отличие от эстрогенов, действующих на гипоталамо-гипофизарно-гонадный секреторный механизм) оказывают влияние на уровне ткани-мишени, препятствуя проявлению андрогенами своей биологической активности. Несколько синтетических стероидов, обнаруженных при поиске сильнодействующих прогестин-ов, активных при пероральном приеме, оказались высокоактивными антиандрогенами.

44.1.5. Аналоги андрогенов

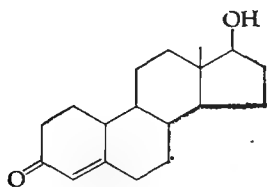
Тестостерон, принятый перорально, проявляет примерно $\frac{1}{6}$ активности по сравнению с активностью инъектированного гормона; это связано с инактивацией поступающего через желудок гормона

в печени. При пероральном введении наиболее высокую андрогенную активность имеет синтетический андроген метилтестостерон; поэтому последний используется в клинике.

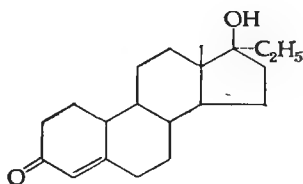


метилтестостерон

Поскольку мужские половые гормоны проявляют анаболическое действие, а тестостерон — терапевтический эффект при карциноме грудной железы, проведен широкий поиск таких аналогов андрогенов, которые, обладая желательными анаболическим и терапевтическим эффектами, были бы лишены андрогенной или маскулинизирующей активности. Стероиды, не имеющие ангулярной метильной группы в положении 10 стероидного ядра (метильная группа C-19 отсутствует), называемые *норстероидами*, представляют в этом отношении определенный интерес. Так, например, при биоиспытаниях установлено, что для 19-нортестостерона и 17 α -этил-19-нортестостерона



19-нортестостерон

17 α -этил-19-нортестостерон

отношение анаболической и андрогенной активностей равно примерно 20, в то время как для тестостеронпропионата это отношение приблизительно 1. Оба норстероида способствуют задержке азота в организме человека и благоприятно влияют на кальциевый баланс.

44.2. Ингибины

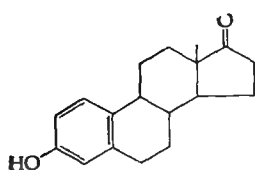
Ингибин — название, предложенное для полярного соединения нестероидной природы, находящегося в семенниках; это соединение предупреждает гипертрофию гипофиза у самцов животных.

Ингибиноподобная активность была обнаружена в экстракте семенников и семенной плазме. Активный фактор, как сообщалось, снижает содержание в плазме фолликулостимулирующего гормона (FSH, разд. 48.3). Активность тестируют путем инъекции экстракта семенников незрелым кастрированным самцам крыс с последующим определением содержания FSH в крови. Ингибиноподобная активность была обнаружена также в фолликулярной жидкости коров. Предполагают, что активный фактор имеет молекулярную массу свыше 10 000, что он может влиять на отношение количеств FSH и лютеинизирующего гормона (LH, разд. 48.4), секретируемых в ответ на действие гипоталамического регуляторного гормона (гл. 41), и на осуществляемую гормонами половых желез регуляцию (по типу обратной связи) секреции гипофизарных гонадотропинов (гл. 48).

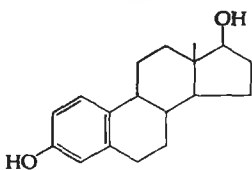
44.3. Яичники; женские половые гормоны

44.3.1. Химия эстрогенов

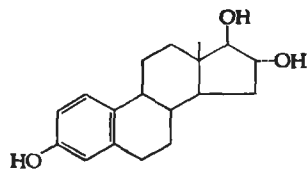
Три соединения с эстрогенной активностью были выделены из ткани яичника и из мочи человека. Все они являются C_{18} -стероидами (сопоставьте с C_{19} -андрогенами). У природных эстрогенов отсутствует ангулярная метильная группа в положении 10 и кольцо A является ароматическим.



эстрон



β-эстрадиол



эстриол

β-Эстрадиол является гормоном, секретируемым фолликулами яичников. Эстрон и эстриол образуются в основном при метаболизме β-эстрадиола (см. ниже). Сравнительные данные о биологической активности этих соединений приведены в табл. 44.2.

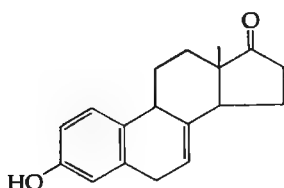
У человека яичники и плацента являются главными источниками эстрогенных гормонов, у лошади же содержание эстрогенов в семенниках выше, чем в любом другом эндокринном органе. Так, моча жеребцов является наиболее богатым из известных источников эстрадиола. Физиологическое значение этого феномена неясно. Два эстрогенных соединения, полученные из мочи жеребых кобыл,

Таблица 44.2
Сравнительная биологическая активность эстрогенов^a

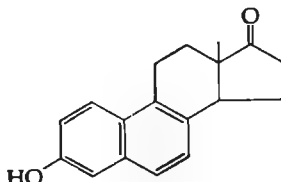
Соединение	Эффективные дозы в вагинальном тесте на крысах, мкг		Крысиная единица, мкг	Мышья- ная еди- ница, мкг	Относительная активность	
	подкожно	перорально			в тесте на крысах с удаленными яичниками	в тесте на неполовозре- лых мышях (по увеличе- нию веса матки)
Эстрон	0,7	20—30	1,0	1,0	100	100
β-Эстрадиол	0,3—0,4	20—30	0,08—0,125	0,05	1000	1000
Эстриол	—	—	—	—	20	40

^a По данным: *Pearlman W. H.*, *The Chemistry and Metabolism of the Estrogens*, pp. 351—405, in *G. Pincus and K. V. Thimann, eds., The Hormones*, vol. I, chap. 10, Academic Press, Inc., New York, 1948.

являются, по-видимому, специфичными для этого вида. Это эквилин и эквиленин, которые обладают приблизительно $1/3$ и $1/10$ активности эстрона соответственно.



Эквилин



Эквиленин

44.3.2. Биогенез эстрогенов

Яичники — главное место образования эстрогенов у небеременных самок. Неожиданно оказалось, что непосредственным предшественником женских половых гормонов может служить мужской половой гормон тестостерон. Образование эстрогенов из тестостерона наблюдали *in vitro* в клеточных фракциях, полученных из яичников, плаценты, семенников и надпочечников человека, а также из семенников жеребца. Предполагаемый путь биосинтеза эстрадиола (рис. 44.3) основывается на исследованиях, проведенных с использованием меченых соединений. Реакции, ведущие от ацетил-СоА к 4-андростен-3,17-диону и тестостерону, уже рассматривались выше (рис. 42.2). Превращение тестостерона в эстрадиол включает три стадии ферментативного гидроксирования, в которых (при образовании одной молекулы эстрогена) участвуют

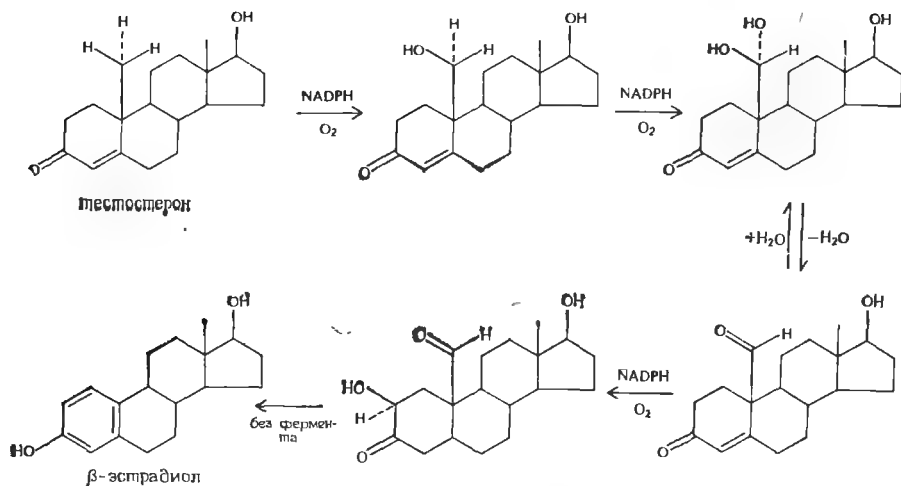


Рис. 44.3. Последовательность стадий при превращении андрогенов в эстрогены в организме.

три молекулы O_2 и три молекулы NADPH. Первое и второе гидроксилирования происходят по С-19-метильной группе; при этом последовательно образуются 19-окситестостерон и 19-(альдегид)-производные (рис. 44.3). Третье гидроксилирование осуществляется по С-2 и является скоростьюопределяющей стадией в ароматизации, происходящей при превращении тестостерона в эстроген. Это последнее гидроксилирование приводит к продукту, который быстро и неферментативно превращается в эстроген (рис. 44.3).

44.3.3. Метаболическая судьба эстрогенов

Печень — главное место метаболических трансформаций эстрогенов, приводящих к их инактивации. Здесь происходит взаимопревращение эстрадиола- 17β и эстрона; последний и эстриол являются главными продуктами метаболизма эстрогенов. Исследования, выполненные с ^{14}C -мечеными эстрогенами, позволили обнаружить различные превращения: введение гидроксильных групп, обратимое окисление и восстановление гидроксильных и карбонильных групп соответственно и метилирование. В количественном отношении гидроксилирование эстрогенов в положениях 2 и 16 является, по-видимому, преобладающей метаболической трансформацией. Механизм гидроксилирования рассматривался выше (разд. 13.6.6); специфические ферментные системы (обычно микросомальные) используют NADPH и O_2 . Однако ферментные сис-

темы, гидроксилирующие в положении 6, как сообщалось, используют NADH.

Взаимопревращение эстрадиола и эстрона происходит не только в печени, но и в других тканях, в том числе в плаценте. В последней эстрадиол — 17 β -дегидрогеназа может использовать либо NAD, либо NADP. В плаценте также имеется эстрадиолзависимая трансгидрогеназная активность (разд. 13.1). Эта ферментная система активируется эстрадиолом; в процессе реакции эстрадиол претерпевает циклическое окисление и восстановление, при этом происходит перенос водорода между пиридиннуклеотидами.

У человека состояние щитовидной железы значительно влияет на скорость гидроксилирования стероидных гормонов и превращения оксигрупп в кетогруппы. При гипертиреозе образование 2-оксиэстронов увеличивается столь значительно, что он оказывается главным метаболитом эстрогенов; при микседеме образование его уменьшается. При повышенной тиреоидной активности уменьшается образование эстриола. По-видимому, в случае эстрадиола гидроксилирования либо по С-2, либо по С-16 являются альтернативными реакциями.

О-Метилирование специфически гидроксилированных метаболитов, особенно 2-оксисоединений, S-аденозилметионином катализируется относительно неспецифической *катехин-О-метилтрансферазой*. Метоксипроизводные и их конъюгаты (см. ниже) экскретируются с мочой как конечные продукты метаболизма.

Эстрогены и их метаболиты экскретируются преимущественно в виде конъюгатов с глюкуроновой и серной кислотами, синтезируемых в печени по описанному ранее механизму (разд. 15.7.7 и 20.4). Главными конъюгатами являются С-3-глюкозидуронаты эстронов и 2-оксиэстронов, а также эстронсульфат, этерифицированный по С-3. Показано также, что происходит сульфатирование по С-17 и образование 3,17-дисульфата эстрадиола. Эти конъюгаты были выделены из плазмы и мочи беременных и из плаценты человека. При пероральном приеме они проявляют эстрогенную активность; следовательно, в конъюгированной форме эстрогены оказываются более устойчивыми к процессам деградации, происходящим в печени. Как указывалось выше (разд. 44.1), сульфатирование может предшествовать последующей метаболической трансформации.

44.3.4. Секретция, характер действия и функции эстрогенов

Секретция эстрогенов яичниками регулируется FSH-RH/LH-RH (гл. 41), гипоталамическим гормоном, который контролирует секрецию FSH и LH аденогипофизом (гл. 48). Эстрадиол оказывает регуляторное действие (по типу обратной связи) на уровне как гипоталамуса, так и аденогипофиза.

Хотя эстрогены влияют в известной мере на функционирование почти всех тканей в организмах позвоночных, основное действие их — это стимуляция роста и созревания органов размножения самок и поддержание их способности к воспроизведению (см. ниже). Эстрогены оказывают выраженное действие на матку, вызывая пролиферацию ее тканей; при этом происходит увеличение всех видов метаболической активности, обогащение органа водой, васкуляризация и ускорение деления клеток.

Органы-мишени эстрогенов проявляют высокое сродство к β -эстрадиолу; это обусловлено наличием специфических рецепторов в тканях матки, влагалища, молочной железы, аденогипофиза и гипоталамуса. Эстрон, напротив, относительно слабо связывается с тканями органов размножения самок; это согласуется с данными о том, что этот эстроген не активен, пока не произойдет его восстановление до диольной формы.

44.3.4.1. Метаболизм нуклеиновых кислот и белков

Подобно андрогенам (разд. 44.1), введенные в организм эстрогены поступают в клетки-мишени, где взаимодействуют со специфическим 4S-цитоплазматическим рецепторным белком *эстрофилином I*, который после связывания стероида образует *эстрофилин II* (5S)-стероидный комплекс, транслируемый в ядро. Имеются указания на участие α -фетоглобулина (разд. 29.2.3) в транслокации введенного эстрогена в ткань матки и в образовании эстрогенсвязывающей структуры. В результате взаимодействия гормон-рецепторного комплекса с негистоновыми белками хроматина стимулируется синтез новых мРНК, кодирующих специфические белки. Введение эстрогенов приводит к значительному увеличению РНК-полимеразной активности и синтеза РНК и белка в органах-мишенях. Увеличение синтеза РНК обеспечивается ускорением транспорта нуклеотидных предшественников в клетки-мишени. Действие эстрогенов блокирует пуромидин; это свидетельствует о том, что механизм действия эстрогенов связан с ускорением синтеза белка, в том числе РНК-полимеразы, и увеличением синтеза мРНК с коротким периодом полураспада.

При исследовании действия эстрогенов на такую ткань-мишень, как препуциальные железы (у крыс с удаленными яичниками), получены данные, согласно которым введенный эстрадиол быстро захватывается цитоплазматическими лизосомами, участвующими в рецепции гормона на плазматической мембране и выступающими в качестве вектора, обеспечивающего быструю транслокацию гормона к ядру, где происходит ядерно-лизосомальное взаимодействие. Подобная последовательность событий была также показана для других стероидных гормонов и их тканей-мишеней. Еще предстоит установить возможное значение *in vivo* лизосом как канала

связи между периферией клетки-мишени и ядром, обеспечивающего протекание ряда инициируемых гормоном процессов, а также взаимоотношение «лизосомного» механизма и рассмотренного выше другого механизма, основанного на транслокации солубилизированного цитоплазматического гормон-рецепторного комплекса.

Яйцевод кур является особенно подходящим объектом для изучения механизма действия эстрогенов, поскольку введение в течение нескольких дней гормонов курам приводит к синтезу новых видов молекул мРНК, коррелирующему во времени с началом синтеза специфических белков, а именно яичного альбумина, вителлина и лизоцима. Так, частично очищенная мРНК из ткани стимулированных эстрогеном яйцеводов кур вызывает при введении *in vitro* в бесклеточную белоксинтезирующую систему (гл. 26) синтез яичного альбумина.

Система яйцевода кур была также использована для изучения роли негистоновых, ассоциированных с хроматином белков в экспрессии гена, кодирующего яичный альбумин. Экстрагируемые негистоновые белки хроматина яйцеводов кур, которые получали гормон, были способны активировать *in vitro* транскрипцию гена яичного альбумина. Однако подобные белковые препараты из хроматина яйцеводов кур, которым прекратили введение гормона за две недели до опыта, не стимулировали синтез яичного альбумина даже в том случае, если их добавляли к хроматину из яйцеводов кур, стимулированных гормоном. Следовательно, экстрагируемые негистоновые белки из хроматина яйцеводов кур, стимулированных гормоном, содержат положительный регулятор экспрессии *in vitro* гена яичного альбумина.

Другим ферментом, активность которого значительно увеличивается при введении эстрогенов, является орнитиндекарбоксилаза (разд. 22.6.1.1). Увеличение активности этого фермента в ответ на ряд стимулов, вызывающих пролиферацию, обнаружено в различных тканях. Образующийся в результате действия фермента путресцин может изменять степень агрегации полирибосом (разд. 22.2.4) и, таким образом, оказывать регуляторное влияние на белковый синтез. Кроме того, в животных клетках путресцин является субстратом при биосинтезе полиаминов (например, спермидина (разд. 22.6.3), а в быстро пролиферирующих тканях наблюдается сопряжение процессов синтеза полиаминов и РНК.

44.3.4.2. Метаболизм липидов

Введение эстрогенов очень сильно влияет и на метаболизм липидов, однако это влияние проявляется несколько позже, чем увеличение синтеза белков и нуклеиновых кислот. В тканях матки эстрогены вызывают значительное ускорение обновления фосфолипидов. Эстрогены предотвращают накопление липидов в пе-

чени животных, находящихся на диете, бедной источниками метильных групп (разд. 17.10.2). Влияние эстрогенов на метаболизм липопротеидов привлекло внимание вследствие большей частоты коронарной болезни у мужчин, чем у женщин. Введение мужчинам эстрогенов снижает уровень циркулирующих в крови липидов, особенно у больных с гиперлипемией.

44.3.4.3. Метаболизм кальция и фосфора

Продолжительное введение эстрогенов экспериментальным животным приводит к повышению в сыворотке крови $[Ca^{2+}]$ и $[P_i]$. В длинных костях при этом происходит столь интенсивная кальцификация и избыточное образование костного вещества, что полости, в которых находится костный мозг, могут исчезать; в результате развивается анемия. В то же время наблюдается потеря Ca^{2+} из тазовых костей, которые становятся порозными. На регуляцию нормального метаболизма костей эстрогенами указывает декальцификация костей, наблюдаемая при климактерическом остеопорозе у женщин.

44.3.4.4. Прочие эффекты

Повышенная секреторная активность сальных желез кожи, индуцируемая тестостероном, уменьшается при инъектировании эстрогенов. При непосредственной аппликации эстрогенные вещества оказывают действие на кожу и связанные с ней структуры. Так, у крыс и собак при местной аппликации эстрогенов наблюдаются рост молочных желез и торможение роста волос.

44.3.5. Яичники и половые циклы у самок

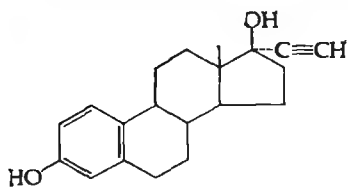
С яичниками непосредственно связаны два типа циклических явлений в организме, в ходе которых наблюдаются структурные, функциональные и химические изменения: 1) эстральные, или менструальные, циклы, происходящие в течение периода жизни, когда возможно размножение, 2) циклы беременности и лактации. Значение регуляторной функции яичников становится очевидным в связи с глубокими изменениями, наблюдаемыми после удаления яичников. Если кастрация произведена до наступления половой зрелости, то эстральные циклы не появляются, а ткани половых органов остаются инфантильными. Кастрация после наступления половой зрелости приводит к прекращению эстральных циклов и атрофии матки, слизистой влагалища и фаллопиевых труб. После удаления яичников вторичные половые признаки исчезают (с различными скоростями). Если кастрация произошла до полового созревания, то волосяной покров в лобковой и подмышечной обла-

стях выражен слабо, типичное увеличение тазовых костей не происходит, и не наблюдается характерного для роста грудных желез отложения липидов. При кастрации после полового созревания наблюдается некоторая инволюция грудных желез, изменение в распределении волосяного покрова и постепенное появление остеопороза. Последний наблюдается только при продолжительном отсутствии действия эстрогенных гормонов.

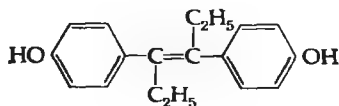
В период эстрального цикла эстрогены индуцируют: 1) пролиферацию эпителия влагалища, 2) усиление секреции слизи цервикальными железами, 3) пролиферацию эндометрия (см. также разд. 48.4). Секреция эстрогенов ответственна за появление у самок вторичных половых признаков; она стимулирует рост волос в подмышечной и лобковой областях, «созревание» кожного покрова, изменение форм тела и окостенение эпифизов длинных костей. Эстрогены стимулируют увеличение грудных желез в период беременности.

44.3.6. Синтетические эстрогены

Встречающиеся в природе эстрогены проявляют наибольшую активность при парентеральном введении (табл. 42.2). При пероральном приеме синтетические эстрогены этинилэстрадиол и его 3-метилловый эфир имеют примерно в 10 раз большую активность, чем эстрон. Высокая активность этинилэстрадиола при пероральном приеме обусловлена, очевидно, его стабильностью в желудочно-кишечном тракте и в печени. Диэтилстильбестрол (4,4'-диокси- α,β -диэтилстильбен) является синтетическим продуктом, обладающим при пероральном введении примерно в 3—5 раз более высокой, чем эстрон, эстрогенной активностью.



17 α -этинилэстрадиол



Диэтилстильбестрол

44.4. Прогестерон: гормон желтого тела

Прогестерон образуется желтым телом, а также плацентой и надпочечниками.

44.4.1. Метаболизм прогестерона

Образование прогестерона при превращении ацетата в холестерин и далее в C_{19} -стероиды было показано выше на схеме (рис. 44.2). Эта схема позволяет объяснить образование 17α -оксипрогестерона, 4-андростен-3,17-диона и тестостерона при инкубации прогестерона с тканями семенников, яичников, надпочечников или плаценты. Все три соединения могут, следовательно, рассматриваться как продукты метаболизма прогестерона. Кроме того, из прогестерона (через тестостерон) могут образоваться эстрон и эстрадиол (рис. 44.3). Это было показано в опытах *in vitro* при инкубации прогестерона с тканью яичников человека.

Более важным в количественном отношении метаболитом прогестерона является $3\alpha,20\alpha$ -диокси- 5β -прегнан (прегнандиол) — продукт восстановления прогестерона, образующийся главным образом в печени, где он далее конъюгируется либо с глюкуроновой кислотой, либо с сульфатом; в результате образуются главные метаболиты прогестерона, выделяемые с мочой, — глюкозидуронат прегнандиола или его 3-сульфатный эфир. Кроме того, прогестерон гидроксилируется в печени по C-6. $3\alpha,17\alpha,20\alpha$ -Триоксипрегнан является главным экскретируемым метаболитом, образующимся из 17 -оксипрогестерона. Восстановление C-20 кетогруппы прогестерона до 20α - и β -оксиизомеров может происходить также во внепеченочных тканях (см. ниже).

Хотя прегнандиол не единственный метаболит прогестерона и образуется не только из прогестерона, количество экскретируемого с мочой прегнандиола может служить ориентировочным показателем образования и метаболизма прогестерона. Определение экскреции прегнандиола приобретает дополнительное значение при учете физиологического состояния организма. У женщин с нормальным менструальным циклом главным источником прогестерона является желтое тело; в течение беременности (особенно в последний период) прогестерон образуется в основном в плаценте. У человека, по-видимому, происходит гидроксилирование прогестерона по C-15; гидроксилированный продукт и ряд восстановленных метаболитов прогестерона были выделены из мочи.

Два других метаболита прогестерона были выделены из созревших фолликулов, желтого тела и плаценты человека. Это 20α -окси-4-прегнен-3-он и 20β -оксиизомер, обладающие примерно $1/3$ — $1/2$ и $1/5$ — $1/10$ активности прогестерона соответственно. У некоторых женщин в молоке был обнаружен 20β -оксиизомер экскретируемого с мочой прегнандиола; это соединение *in vitro* специфически ингибирует ферментативное образование диглюкуронида билирубина. По-видимому, имеется корреляция между наличием этого стероида в женском молоке и появлением гипербилирубинемии у некоторых вскармливаемых грудью детей.

Прогестерон транспортируется в крови, будучи связан с сывороточным глобулином, который транспортирует также кортикостероиды (разд. 45.2.4). Концентрация этого белка в крови увеличивается в период беременности. В связанной с белком форме прогестерон оказывается водорастворимым и биологически неактивным. В плазме прогестерон связывается также с α_1 - (кислотным) гликопротеином (орозомукоидом) (разд. 29.2.3).

44.4.2. Действие прогестерона

Прогестерон секретируется желтым телом в период второй половины менструального цикла. Гормон действует на эндометрий, предварительно «подготовленный» эстрогеном, индуцируя секрецию слизи, необходимой для имплантации яйца. Если наступает беременность, то постоянная секреция прогестерона является необходимой для ее завершения. В период беременности прогестерон вносит вклад в стимуляцию роста грудных желез и, как полагают, способствует сохранению беременности. Прогестерон, введенный либо в латеральный желудочек мозга, либо в мозговую артерию самок коз, тормозит вызываемое растяжением влагалища освобождение окситоцина, что указывает на центральное действие стероида.

Прогестерон тормозит овуляцию, если его принимать в период с 5-го по 25-й день нормального менструального цикла; это является основой для использования некоторых синтетических прогестинов (см. ниже) в качестве пероральных контрацептивных средств. Прогестерон (в очень больших дозах) вызывает задержку воды и солей в организме; его действие, следовательно, сходно с таковым ряда кортикостероидов (разд. 45.2.6); подобно последним, он оказывает иммунодепрессантное действие.

В механизме, лежащем в основе ряда пролиферативных и метаболических эффектов прогестерона, видны черты, характерные для описанного выше общего механизма действия стероидных гормонов. Подобно клеткам-мишеням андрогенов и эстрогенов, соответствующие мишени прогестерона содержат специфический цитоплазматический рецептор. Яйцевод кур оказался прекрасной экспериментальной мишенью и для изучения механизма действия прогестерона. В яйцеводе кур прогестерон специфически индуцирует синтез белка куриного яйца — авидина (разд. 50.6); синтез наблюдается в течение нескольких часов после однократной инъекции гормона как стимулированным, так и нестимулированным эстрогеном курам. Рецептор прогестерона из яйцевода кур был тщательно очищен; он состоит из двух связывающих 4S-компонентов, обозначаемых А (М 110 000) и В (М 117 000), входящих в состав рецептора примерно в равных количествах. Рецептор А связывается с ДНК, а В — с очищенным хроматином яйцевода.

Комплекс цитоплазматический рецептор — стероид специфически связывается с фракцией кислых белков ядра. В отсутствие ДНК эта фракция лишь слабо связывает рецептор; с другой стороны, чистая ДНК также слабо связывает рецептор в отсутствие кислого белка ядра. Этот негистоновый белок, следовательно, выполняет в ядрах ткани-мишени двойную роль: он, с одной стороны, является компонентом высокоаффинных участков, а с другой, — маскирует эти участки. Связывающие участки, находящиеся в тканях, не являющихся мишенями, по-видимому, полностью маскированы кислыми белками. В клетках-мишенях замаскировано около 60—80% участков. В клетках, не являющихся мишенями (селезенка, ретикулоциты), замаскировано практически 100% прогестеронсвязывающих участков.

Если мРНК, выделенную из ткани яйцевода кур, получавших прогестерон, добавить *in vitro* к бесклеточной белоксинтезирующей системе (гл. 26) из ретикулоцитов кролика, то наблюдается синтез авидина. Таким образом, прогестерон, подобно тестостерону и эстрадиолу, проявляет первичное действие на уровне транскрипции генов. Следует отметить, что в отличие от эстрогенов прогестерон, введенный курам, не вызывает увеличения синтеза других белков яйцевода, например яичного альбумина или лизоцима. Эти данные свидетельствуют о том, что хотя последовательность процессов, вызываемых различными стероидными гормонами в тканях-мишенях, сходна, влияние, оказываемое ими на транскрипцию генов, определяется структурой участка, связывающего комплекс стероид — рецепторный белок с хроматином клетки-мишени; оно модулируется ассоциированными с хроматином белками и, возможно, их специфическим фосфорилированием (разд. 41.1.3).

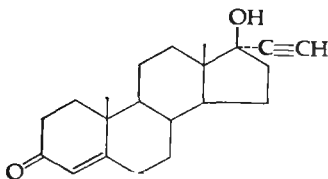
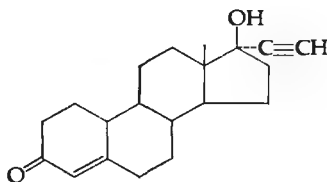
Очищенные препараты рецептора прогестерона из яйцеводов несущих кур катализируют реакцию обмена между АТР и ^{32}P -меченным пирофосфатом. Эта ферментная активность обнаружена в тщательно очищенных препаратах обоих рецепторов прогестерона (А и В). АТР, связывающийся с очищенным рецептором прогестерона, по-видимому, расщепляется; при этом образуются АМР-ферментный комплекс и PP_i ; АТР может быть регенерирован в меченой форме при наличии в среде $^{32}\text{PP}_i$. Следует напомнить, что эта реакция катализируется также различными ферментами белкового синтеза и метаболизма нуклеиновых кислот, в том числе ДНК-зависимой РНК-полимеразой (гл. 26), ДНК-полимеразой (гл. 25) и ДНК-лигазой (гл. 25).

Если активность, обуславливающая обмен PP_i , принадлежит собственно рецептору прогестерона, то она может являться важным фактором в механизме действия стероидного гормона. Имеющиеся данные свидетельствуют о протекании на рецепторе только отдельных стадий распада АТР; следует, однако, учитывать, что

рецептор в комплексе со стероидом функционирует, как отмечалось выше, на определенных участках ядерного хроматина. Эти ядерные участки непосредственно связаны с синтезом РНК. Весьма интересно предположение, согласно которому рецептор является либо нуклеотидил-трансферазой, либо субъединицей этого фермента, либо его предшественником; если оно справедливо, то возникают дополнительные возможности для выяснения механизма действия стероидных гормонов.

44.4.3. Синтетические прогестины

Вещества с прогестероноподобной активностью называют *прогестинами*. Прогестерон проявляет высокую активность только при парентеральном введении; при пероральном приеме для получения ответных реакций, характерных для прогестерона, требуются дозы в несколько сотен раз больше, чем при парентеральном введении. Однако ряд синтетических стероидов являются активными прогестинами при пероральном приеме. Оба приведенные ниже соединения обладают прогестероноподобной активностью. У 17 α -этинилтестостерона она такая же, как у парентерально введенного прогестерона, а у 17 α -этинил-19-нортестостерона — в 10 раз выше.

17 α -этинилтестостерон17 α -этинил-
19-нортестостерон

44.5. Релаксин

Желтое тело наряду с прогестероном продуцирует еще один гормон. Вначале было установлено, что экстракты желтого тела обладают свойством вызывать релаксацию в области лонного сочленения у морских свинок и мышей. Последующие исследования показали, что активное вещество, названное *релаксином*, является полипептидом с молекулярной массой 6000. Высокоочищенный релаксин был выделен из яичников беременных свиней и была определена его аминокислотная последовательность. Молекула гормона состоит из двух неидентичных цепей, одна из них содержит 22, а другая — 32 аминокислотных остатка; цепи соединены дисуль-

фидными мостиками. На N-конце В-цепи находится пироглутаминовая кислота. Были получены данные, свидетельствующие о том, что релаксин синтезируется в яичнике в виде прогормона.

По строению релаксин весьма сходен с инсулином (гл. 46); имеется гомология аминокислотных последовательностей В-цепей обоих гормонов. Эта гомология указывает на возможность эволюционного происхождения от общего полипептида-предшественника, сходного с проинсулином. Сообщалось о том, что выделены два полипептида с незатормаживаемой инсулиноподобной активностью (гл. 46), гомологичные по структуре релаксину и инсулину.

Релаксин был обнаружен в крови беременных самок многих видов, а также у женщин. В результате действия релаксина органы размножения подготавливаются к родам. При этом происходит расширение и размягчение шейки матки, торможение сокращений матки, релаксация лонного и других тазовых сочленений. При введении крысам на начальной стадии беременности релаксин вызывает рассасывание плода. Механизм этого явления неизвестен, поскольку гормон не влияет на уровень прогестерона в сыворотке; более того, введение прогестерона тормозит рассматриваемое действие релаксина. Было высказано предположение, что релаксин обращает те эффекты прогестерона, которые связаны с предотвращающим координированное сокращение матки действием этого стероида.

Прогестерон и эстрогены также вызывают релаксацию лонного сочленения у морских свинок, однако стероидные гормоны вызывают релаксацию только после продолжительного введения, в то время как эффект релаксина наступает через несколько часов.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Dorfman R. I., Ungar F.*, Metabolism of Steroid Hormones, Academic Press, Inc., New York, 1965.
- Johnson A. D., Gomes W. R., Vandemark N. L.*, eds., The Testes, vols. I—III, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Martini L., Motta M.*, eds., Androgens and Antiandrogens, Raven Press, New York, 1977.
- Pasqualini J. R.*, ed., Receptors and Mechanisms of Actions of Steroid Hormones, pt. I and II, Marcel Dekker, Inc., New York, 1976, 1977.
- Schulster D., Burstein S., Cooke B. A.*, Molecular Endocrinology of the Steroid Hormones, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976.
- Rosenberg E.*, ed., The Human Testis, Plenum Press, Plenum Publishing Corporation, New York, 1970.
- Salhanick H. A., Kipnis D. M., Van de Wiele R. L.*, eds., Metabolic Effects of Gonadal Hormones and Contraceptive Steroids, Plenum Press, New York, 1968.
- Stein G. S., Kleinsmith L. J.*, eds., Chromosomal Proteins and Their Role in the Regulation of Gene Expression, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Young W. C.*, ed., Sex and Internal Secretions, 3d ed., vols. I and II, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1961.

Обзорные статьи

- Dorfman R. I.*, Antiandrogens, *Excerpta Med. Int. Ser.*, **219**, 995—1006, 1971.
- Dorfman R. I.*, Biosynthesis of Androgens in Man, *Excerpta Med. Int. Ser.*, **238**, 205—234, 1970.
- Gallagher T. F.*, *Fukushima D. K.*, *Noguchi S.*, *Fishman J.*, *Bradlow H. L.*, *Cassou-to J.*, *Zumoff B.*, *Hellman L.*, Recent Studies in Steroid Metabolism in Man, Recent Progr. Hormone Res., **22**, 383—303, 1966.
- Gorski J.*, *Gannon F.*, Current Models of Steroid Hormone Action: A Critique, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 425—450, 1976.
- Jensen E. V.*, *DeSombre E. R.*, Mechanism of Action of the Female Sex Hormones, *Annu. Rev. Biochem.*, **41**, 203—230, 1972.
- Jensen E. V.*, *Mohla S.*, *Gorell T. A.*, *DeSombre E. R.*, The Role of Estrophilin in Estrogen Action. *Vitam. Horm.*, **32**, 89—127, 1974.
- Katzenellenbogen B. S.*, *Gorski J.*, Estrogen Actions on Syntheses of Macromolecules in Target Cells, pp. 187—243, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. III, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Liao S.*, Molecular Actions of Androgens, pp. 351—406, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1977.
- Mueller G. C.*, *Vonderhaar B.*, *Kim W. H.*, *LeMahieu M.*, Estrogen Action: An Inroad to Cell Biology, Recent Progr. Hormone Res., **28**, 1—49, 1972.
- McEwen B. C.*, Interactions between Hormones and Nerve Tissue, *Sci. Am.*, **235**, 45—58, 1976.
- Rosen J. M.*, *O'Malley B. W.*, Hormonal Regulation of Specific Gene Expression in the Chick Oviduct, pp. 271—351, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. III, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Schimke R. T.*, *McKnight G. S.*, *Shapiro D. J.*, Nucleic Acid Probes and Analysis of Hormone Action in Oviduct, pp. 245—269, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. III, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Schimke R. T.*, *McKnight G. S.*, *Shapiro D. J.*, *Sullivan D.*, *Palacios R.*, Hormonal Regulation of Ovalbumin Synthesis in the Chick Oviduct, Recent Progr. Hormone Res., **31**, 175—211, 1975.
- Schwabe C.*, *MacDonald J. K.*, Relaxin: A Disulfide Homolog of Insulin, *Science*, **197**, 914—915, 1977.
- Sherwood C. D.*, *O'Byrne E. M.*, Purification and Characterization of Porcine Relaxin, *Arch. Biochem. Biophys.*, **160**, 185—196, 1974.
- Solomon S.*, *Bird C. E.*, *Ling W.*, *Iwamiya M.*, *Young P. C. M.*, Formation and Metabolism of Steroids in The Fetus and Placenta, Recent Progr. Hormone Res., **23**, 297—347, 1967.
- Szego C. M.*, The Lysome as a Mediator of Hormone Action, Recent Progr. Hormone Res., **30**, 171—233, 1974.
- Talalay P.*, Enzymatic Mechanisms in Steroid Biochemistry, *Annu. Rev. Biochem.*, **34**, 347—380, 1965.
- Williams-Ashman H. G.*, *Reddi A. H.*, Actions of Vertebrate Sex Hormones, *Annu. Rev. Physiol.*, **33**, 31—82, 1971.
- Williams-Ashman H. G.*, *Reddi A. H.*, Androgenic Regulation of Tissue Growth and Function, pp. 257—294, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. II, Academic Press, Inc., New York, 1972.

Глава 45

НАДПОЧЕЧНИКИ

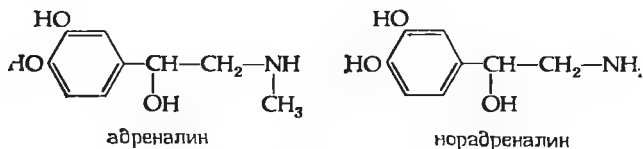
Адреналин и норадреналин. Кортикостероиды

Надпочечники состоят из двух структур — *мозгового вещества*, образующегося из тех же эктодермальных клеток, из которых образуется симпатическая нервная система, и *коркового слоя*, образующегося из мезодермальной железистой ткани. Гормональные продукты этих двух структур различаются по своему действию. Однако гормональные продукты мозгового вещества могут влиять на секреторную активность коркового слоя через гипоталамогипофизарную систему (разд. 41.1.2), а гормоны, образуемые корковым слоем, влияют на скорость синтеза одного из гормонов мозгового вещества (см. ниже).

45.1. Мозговое вещество надпочечников

45.1.1. Гормоны мозгового вещества надпочечников

Из экстрактов мозгового вещества надпочечников были выделены два катехоламина с гормональной активностью — адреналин и норадреналин.



Природная D-форма каждого из них примерно в 15—20 раз активнее L-изомера. Адреналин и норадреналин, образующиеся в мозговом веществе надпочечников, накапливаются в хромаффинных пузырьках. Норадреналин освобождается в окончаниях симпатических нервов; он является нейромедиатором, действующим на постсинаптические клетки (гл. 37). Адреналин секретируется в нервных окончаниях в гипоталамусе. Третий катехоламин — 3,4-

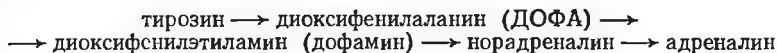
диоксифенилэтиламин (дофамин), служит медиатором, функционирующим главным образом в нервных путях в мозге; он является также промежуточным продуктом биосинтеза адреналина и норадреналина в мозговом веществе надпочечников и в нервных клетках (см. ниже).

Отношение адреналина к норадреналину в экстрактах мозгового вещества надпочечников значительно варьирует у животных различных видов. На долю норадреналина приходится примерно 10—30, 50 и 90—100% общего количества гормонов мозгового слоя у человека, кошки и кита соответственно.

Норадреналин и адреналин освобождаются в ответ на различные стимулы. Например, при действии инсулина преимущественно освобождается адреналин, а при раздражении различных областей гипоталамуса гормоны освобождаются в разных соотношениях.

45.1.1.1. Образование катехоламинов

Главный путь синтеза катехоламинов включает следующие стадии:



Этот путь приведен на рис. 45.1. Гидроксилирование фенилаланина в тирозин в печени было рассмотрено выше (разд. 13.6.5.4). У индивидуумов с фенилкетонурией, обусловленной врожденной недостаточностью фенилаланингидроксилазы (разд. 21.4.2.1), со-

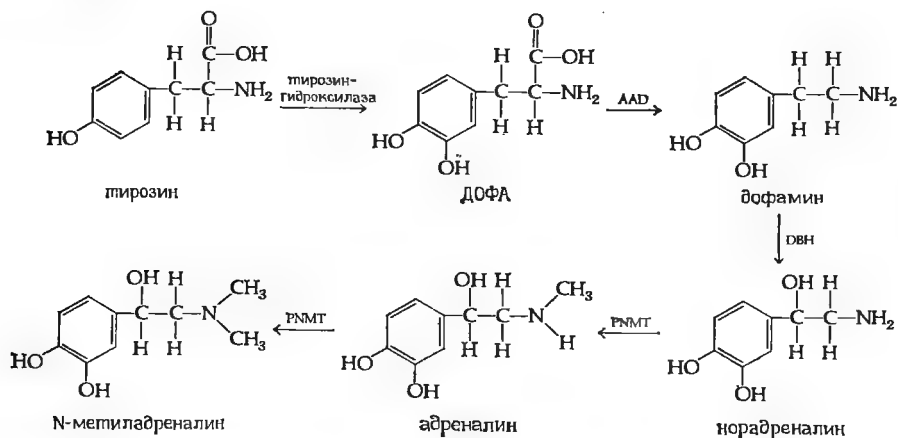


Рис. 45.1. Биосинтез катехоламинов. DBH — дофамин-β-гидроксилаза; AAD — декарбоксилаза ароматических аминокислот; PNMT — фенилэтанол-амин-N-метил-трансфераза. [Molinf P. B., Axelrod J., Annu. Rev. Biochem., 40, 468 (1971).]

держание адреналина в плазме снижено. Поскольку четыре фермента, участвующие в синтезе катехоламинов из тирозина, находятся в различных субклеточных фракциях мозгового вещества, то в период синтеза норадреналина и адреналина должно происходить внутриклеточное перемещение субстратов (см. ниже).

Окисление тирозина до 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА) в мозговом веществе надпочечников катализируется *тирозингидроксилазой*, которая использует те же кофакторы, что и фенилаланингидроксилаза (разд. 13.6.5.4). Эта стадия является скоростью определяющей в синтезе гормонов мозгового вещества. Как и в случае гидроксилирования фенилаланина, скорость превращения тирозина в ДОФА модулируется сАМР-зависимой фосфопротеинкиназой и фосфопротеинфосфатазой, катализирующими соответственно фосфорилирование и дефосфорилирование фермента. Тирозингидроксилаза имеется также в мозге и в симпатической нервной системе; наличие ее в других тканях, например в селезенке и семявыносящем протоке, обусловлено симпатической иннервацией этих тканей; активность фермента в корковом слое надпочечников очень незначительна. *Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот*, находящаяся у млекопитающих в почках, печени и мозговом веществе надпочечников, катализирует декарбоксилирование 3,4-диоксифенилаланина в 3,4-диоксифенилэтиламин (дофамин). Этот фермент часто называют *ДОФА-декарбоксилазой*; поскольку, однако, он катализирует стадии декарбоксилирования при образовании, например, гистамина (разд. 22.5.3.1), окситирамина (разд. 22.5.3.2) и серотонина (разд. 22.5.5.3), более правильно называть его декарбоксилазой ароматических L-аминокислот (M 109 000). Он находится у млекопитающих, как отмечалось выше, в мозговом веществе надпочечников, почках и печени; кофактором его является пиридоксальфосфат.

Была исследована возможность использования ингибиторов декарбоксилазы ароматических аминокислот с терапевтическими целями (учитывая их влияние на синтез катехоламинов). Диоксифенилаланин и L- α -метилдиоксифенилаланин нашли некоторое применение при болезни Паркинсона; они снижали концентрацию катехоламинов и уменьшали тем самым их действие на центральную нервную систему.

Дофамин превращается в норадреналин дофамин- β -гидроксилазой (3,4-диоксифенилэтиламин- β -гидроксилазой). Фермент (M 290 000) является Cu^{2+} -содержащей оксидазой со смешанной функцией, требующей в качестве кофактора аскорбиновую кислоту или другой восстанавливающий агент. Часть фермента, находящегося в мозговом веществе надпочечников, связана с мембраной хромафинных пузырьков; другая часть его ассоциирована с растворимой фракцией пузырьков. Распределение фермента зависит от вида

животного, например у крысы в связанном с мембраной состоянии находится около 90%, а у быка — около 50% фермента.

Завершающей стадией при образовании адреналина является метилирование S-адеозилметенином, катализируемое *фенилэтанолламин-N-метилтрансферазой*. Фермент ($M\ 30\ 000$) катализирует метилирование ряда катехоламинов (рис. 45.1); он ингибируется продуктом реакции — адреналином. Ингибирование наблюдается при концентрациях гормона, обычных для мозгового вещества надпочечников. У млекопитающих в период раннего эмбрионального развития трансфераза отсутствует. Концентрация ее **увеличивается** при введении одного из стероидных гормонов коркового слоя надпочечников (см. ниже); следовательно, система гипоталамус — гипофиз — корковый слой надпочечников (гл. 48) участвует в физиологической регуляции синтеза гормонов мозгового вещества надпочечников.

В мозговом веществе надпочечников адреналин находится в гранулах диаметром 0,05—0,2 мкм. Концентрация катехоламинов (21% сухой массы) и АТР в гранулах очень высока; отношение концентраций катехоламинов и АТР составляет 4:1. В гранулах находятся также специфический белок *хромогранин* и дофамин- β -гидроксилаза. При синтезе адреналина (рис. 45.1) гидроксирование тирозина и декарбоксилирование ДОФА в дофамин происходят в цитоплазме клеток мозгового вещества. Затем дофамин поступает в гранулы, где он превращается в норадреналин. Большая часть норадреналина покидает гранулы и метилируется в цитоплазме в адреналин; последний поступает затем в другую группу гранул, где сохраняется до освобождения.

Сигналом к освобождению содержимого гранул является поступление из преганглионарных волокон ацетилхолина и взаимодействие последнего с рецепторами хромоаффинных клеток, приводящее к локальной деполяризации. Последующее входжение Ca^{2+} в эти клетки промотирует выталкивание (путем экзоцитоза) содержимого гранул, а именно адреналина, АТР, хромогранина и дофамин- β -гидроксилазы во внеклеточную жидкость и далее в систему циркуляции. Мозговое вещество надпочечников содержит актин, миозин и тропонин С (их роль в сократительных процессах была описана в гл. 36); вместе с микротрубочками они функционируют в выталкивании содержимого везикул.

45.1.1.2. Метаболизм адреналина и норадреналина

У человека мозговое вещество надпочечников содержит в норме примерно в 3—10 раз больше адреналина, чем норадреналина, однако в плазме крови содержание адреналина примерно 0,06 мкг/л, в то время как норадреналина в среднем 0,3 мкг/л. С мочой за 24 ч выделяется 10—15 мкг адреналина и 30—50 мкг норадреналина.

3) конъюгация. Главным местом этих превращений является печень; О-метилирование является основным метаболическим путем для адреналина. Главными метаболитами адреналина, экскретируемыми с мочой, являются 3-метокси-4-оксиминдальная кислота, 3-метоксиэпинефрин (метанефрин) и 3-метокси-4-оксифенилгликоль. 3,4-Диоксиминдальная кислота, норадреналин и адреналин являются минорными экскретируемыми продуктами. Некоторые из этих метаболитов экскретируются с мочой и желчью не только в виде свободных соединений, но и в форме сульфатов или глюконидуронидов; конъюгация происходит по 4-оксигруппе катехинов. В необъёмной мере может происходить также N-ацетилирование. Главные метаболические пути приведены на рис. 45.2.

Моноаминоксидаза (M 290 000), Si -содержащий флавопротеид, катализирует дезаминирование соединений, имеющих аминогруппу у концевого атома углерода, например норадреналина, адреналина и дофамина. Фермент широко распространен в тканях позвоночных и находится преимущественно в наружной мембране митохондрий в виде смеси изоферментов. Ингибиторы моноаминоксидазы опосредованно вызывают замедление последующих стадий метаболических трансформаций биогенных аминов и находят практическое применение (см. ниже). Образующийся в результате реакции альдегид в зависимости от природы субстрата далее либо окисляется, либо восстанавливается (рис. 45.2).

Катехин-О-метилтрансфераза (M 24 000) также, вероятно, представлена смесью изоферментов; наиболее высокая активность была обнаружена в печени и почках. Фермент катализирует метилирование катехинов (но не монооксипроизводных фенилэтиламина). Метилтрансферазы нуждаются в Mg^{2+} и поэтому ингибируются хелатообразующими агентами. Пиридоксаль-5'-фосфат является конкурентным ингибитором фермента.

О важности О-метилирования в метаболизме адреналина свидетельствуют результаты эксперимента, в котором человеку внутривенно был введен 3H -адреналин. В первые 48 ч после введения более 80% радиоактивности, обнаруженной в моче, принадлежало О-метилированным продуктам. Радиоактивность распределялась следующим образом (приближенные величины, в %): адреналин — 6; метоксиэпинефрин (свободный и конъюгированный) — 40; 3-метокси-4-оксиминдальная кислота — 41; 3-метокси-4-оксифенилгликоилсульфат — 7 и 3,4-диоксиминдальная кислота — 2.

45.1.1.3. Действие адреналина и норадреналина

Гормоны мозгового вещества надпочечников вызывают различные эффекты, многие из которых обусловлены стимуляцией аденيلاتциклазы в органах-мишенях (табл. 45.1). «Аденيلاتциклаз-

Таблица 45.1

Некоторые виды действия катехоламинов,
опосредованные изменением концентрации сАМР

Ткань	Наиболее выраженное первоначальное действие
Печень	Увеличение гликогенолиза; увеличение глюконеогенеза
Скелетная мышца	Увеличение гликогенолиза
Сердце	Инотропное действие (увеличение силы сокращений)
Слюнные железы	Увеличение секреции амилазы
Матка	Релаксация

Таблица 45.2

Сравнение эффектов адреналина и норадреналина при внутривенном введении человеку

Показатель (эффект)	Адреналин ^а	Норадреналин
Частота сокращений сердца	+	—
Минутный объем сердца	+++	0, —
Систолическое кровяное давление	+++	+++
Диастолическое кровяное давление	+, 0, —	++
Сопrotивление периферических сосудов	—	++
Потребление кислорода	++	0, +
Содержание глюкозы в крови	+++	0, +
Содержание лактата в крови	+++	0, +
Содержание незатерифицированных жирных кислот в крови	+++	+++
Действие на центральную нервную систему	+	0
Эозинопения	+	0

^а + увеличение; 0 — без изменений; — уменьшение. По данным: *Goldenberg M., Am. J. Med., 10, 627 (1951).*

ные» эффекты связаны с другими эффектами, суммированными в табл. 45.2.

Увеличение внутриклеточной [сАМФ]), образующейся в клетках-мишенях при участии адреналина, приводит к описанной ранее (разд. 41.1.3) активации протеинкиназ, которые катализируют фосфорилирование специфических белков в цитоплазме, эндоплазм-

матическом ретикулуме и плазматической мембране. Транслокация активированной протеинкиназы в ядра клеток-мишеней и последующее фосфорилирование хромосомальных белков повышают, как было показано, матричную активность в отношении транскрипции, осуществляемой РНК-полимеразой II. Значение регулируемой адреналином активации киназного механизма рассматривалось ранее (гл. 14). Возможное значение этой регуляции для ряда клеточных процессов, приведенных в табл. 45.1, еще предстоит выяснить.

Влияние на углеводный обмен. Влияние адреналина на углеводный и липидный обмен было рассмотрено выше (гл. 14 и 17 соответственно). Адреналин усиливает гликогенолиз в мышцах и печени (разд. 15.3), что приводит к повышению уровня глюкозы в крови и увеличению образования молочной кислоты в мышцах. У человека эти эффекты сопровождаются увеличением потребления кислорода примерно на 20—40% и еще большим увеличением образования CO_2 ; это приводит к повышению RQ (дыхательного коэффициента). Норадреналин в отличие от адреналина оказывает относительно небольшое влияние на углеводный обмен и потребление O_2 (табл. 45.2).

Влияние на липидный обмен. Катехоламины обладают выраженной липидмобилизующей активностью; увеличивая в результате стимуляции липолиза освобождение из жировой ткани свободных жирных кислот, они повышают в крови уровень неэтерифицированных жирных кислот. Одновременно наблюдается увеличение потребления O_2 . При *феохромоцитоме* (см. ниже), сопровождающейся гиперфункцией мозгового вещества надпочечников, уровень неэтерифицированных жирных кислот в крови может в несколько сот раз превышать нормальный. Введение адреналина нормальным животным повышает также уровень холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови и стимулирует обновление фосфолипидов в ткани сердца.

Влияние на сердечно-сосудистую систему и мышцы. Внутривенное введение адреналина вызывает значительное повышение кровяного давления, обусловленное сужением артериол, увеличение частоты сердечных сокращений и минутного объема сердца. В умеренных дозах адреналин вызывает не сужение, а расширение сосудов скелетных мышц, коронарных сосудов и сосудов внутренних органов, увеличивая, следовательно, ток крови в этих областях.

На гладкую мускулатуру действие адреналина неоднозначно. Он расслабляет мышцы желудочно-кишечного тракта и матки и вызывает сокращение пилорического и илеоцекального сфинктеров. Наблюдается выраженное расслабляющее действие на мышцы бронхов.

Норадреналин значительно в меньшей степени, чем адреналин, расслабляет гладкую мускулатуру; так, он не расслабляет мышцы бронхов; он повышает как систолическое, так и диастолическое давление вследствие увеличения общего сопротивления периферических сосудов, оказывая при этом лишь небольшое влияние на минутный объем сердца (табл. 45.2).

Значительное прессорное действие адреналина и норадреналина, а также промежуточных продуктов их биосинтеза, например дофамина (разд. 22.5.3.3), послужило основанием для использования в клинике α -метилдиоксифенилаланина, ингибитора декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (разд. 22.5.3.2), с целью ограничения образования прессорных аминов.

45.1.1.4. Гиперфункция мозгового вещества надпочечников

Экспериментальных или клинических состояний, связанных с гипофункцией мозгового вещества надпочечников, не описано. Гиперфункция же этой структуры возникает у человека при опухолях хромаффинной ткани, называемых *феохромоцитомами*; при этом (наряду с другими признаками) нередко наблюдаются гипертония, повышение основного обмена (разд. 11.1.2) и глюкозурия. Содержание в плазме норадреналина и адреналина может увеличиваться (по сравнению с нормой) более чем в 500 раз (разд. 45.1.1.1); в плазме повышается содержание незатерифицированных жирных кислот (разд. 45.1.1.3); в моче увеличивается содержание норадреналина, адреналина и 3-метокси-4-оксиминдальной кислоты. В тех случаях, когда опухоль локализована вне надпочечников, в ее ткани на долю норадреналина может приходиться до 90% суммарного количества гормонов. Если же опухоль локализована в мозговом веществе надпочечников, она продуцирует увеличенные количества обоих гормонов.

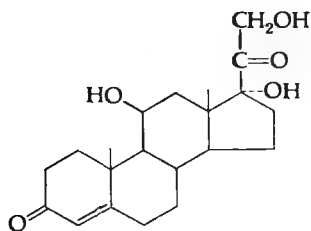
45.2. Корковый слой надпочечников

Интерес к эндокринной функции коркового слоя надпочечников был обусловлен драматическими последствиями нарушения этой функции, наблюдаемыми у человека при болезни Аддисона.

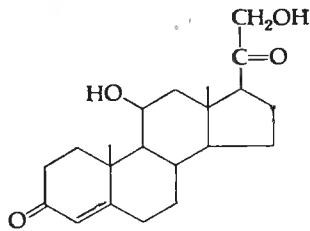
45.2.1. Химия кортикостероидов

Из экстрактов надпочечников было выделено около 30 стероидов. За исключением эстрона (разд. 44.3.1), содержащего 18 углеродных атомов, и холестерина, содержащего 27 углеродных атомов, эти стероиды содержат либо 19, либо 21 углеродный атом. Некоторые C₁₉-стероиды, обладающие андрогенной активностью, рассматривались в предыдущей главе.

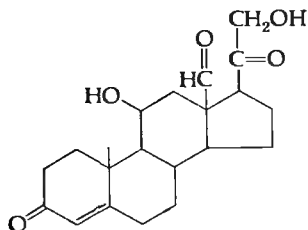
Из числа стероидов, выделенных из надпочечников, три секретируются корковым слоем в нормальных условиях; их структуры приведены ниже. Ангулярная метильная группа стероидов у С-13 заменена в альдостероне на альдегидную группу. Растворы альдостерона содержат смесь альдегида и полуацетала; равновесие сдвинуто в сторону последнего.



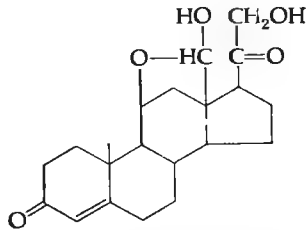
кортизол (гидрокортизон)



кортикостерон



альдостерон

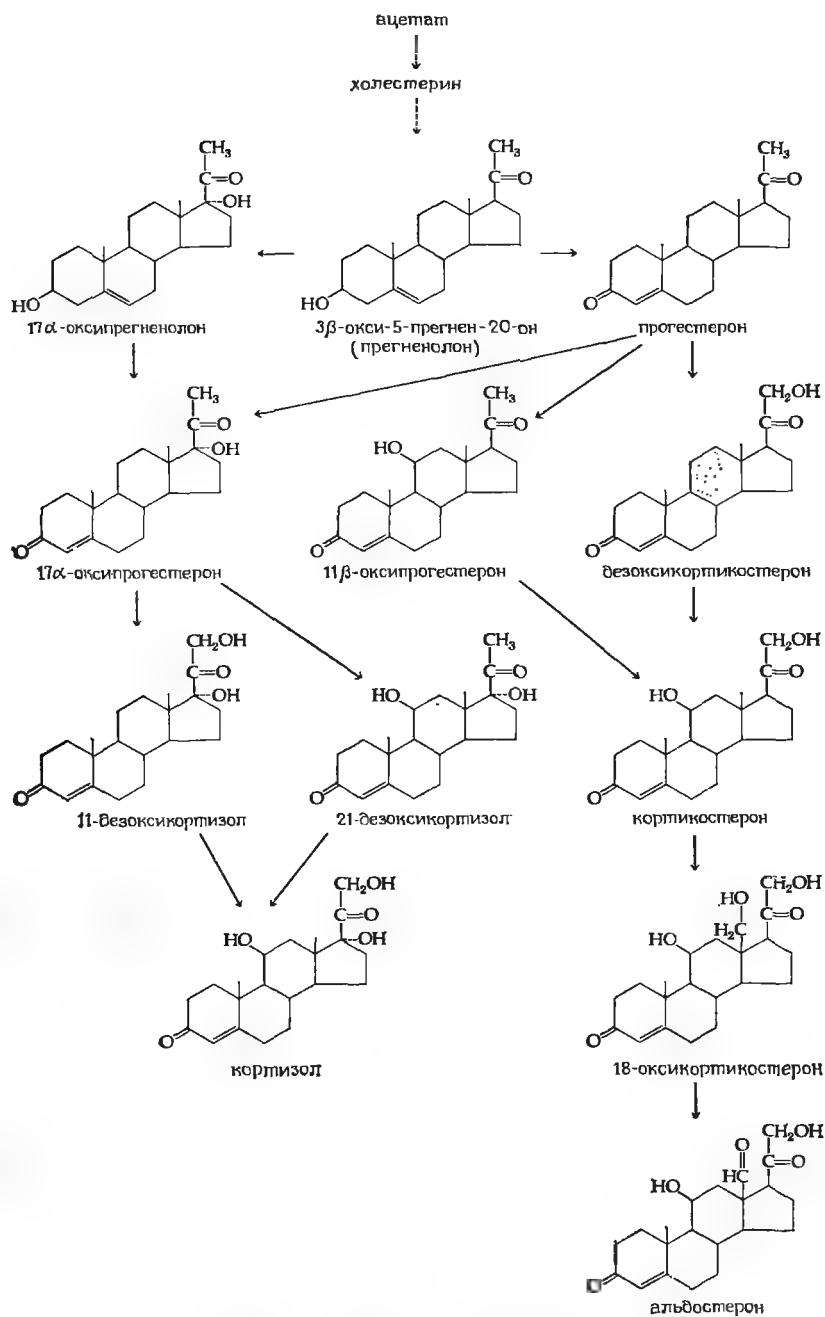
альдостерон
(полуацеталь)

45.2.2. Синтез кортикостероидов

У человека корковый слой надпочечников секретирует в норме за 24 ч 10—30 мг кортизола, 2—4 мг кортикостерона и 300—400 мкг альдостерона. Наиболее важными из андрогенных стероидов, секретируемых надпочечником человека, являются 11β -окси-4-андростен-3,17-дион и 3β -окси-5-андростен-17-он (см. выше); последний секретируется в форме сульфата.

Предшественником адренокортикостероидов является холестерин. Только в нервной ткани концентрация холестерина выше, чем в надпочечниках; в последних он почти полностью этерифицирован. В этих эфирах высоко содержание полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот. Надпочечники имеют наиболее высокое среди органов человека содержание аскорбиновой кислоты—400—500 мг на 100 г свежей ткани.

Пути синтеза кортикостероидов приведены на рис. 45.3. Стадии между холестерином и прегненолоном обсуждались раньше

Рис. 45.3. Биосинтез некоторых C_{21} -адренокортикостероидов.

(разд. 41.1), как и путь синтеза C_{19} -стероидов в надпочечниках (разд. 41.1). Стероидгидроксилирующие ферменты, каждый из которых специфичен к определенному положению стероидного ядра, являются монооксигеназами (разд. 13.6.6), использующими O_2 , адриендоксин и цитохром P_{450} (разд. 13.6.6). Увеличение синтеза стероидов в корковом слое надпочечников под действием адриендокортикотропного гормона (разд. 48.3.2.3) обусловлено (частично) активацией аденилатциклазы и последующим образованием cAMP; последний активирует гликогенфосфорилазу. Образующийся глюкозо-6-фосфат является субстратом фосфоглюконатного пути (разд. 14.8); в результате образуется NADPH, необходимый для реакций гидроксилирования.

3 β -Оксидегидрогеназа, требующая NAD^+ , находится в микросомальной фракции препаратов разрушенных клеток надпочечников. 11 β -Гидроксилирующий ферментный комплекс находится в митохондриях. Система, гидроксилирующая в положении 18, также является митохондриальной, а фермент, катализирующий гидроксилирование в положении 21, является микросомальным. Среди образующих стероиды эндокринных органов надпочечники являются главным местом 11-гидроксилирования.

Синтез альдостерона происходит в клубочковой зоне коркового слоя надпочечников, эта зона функционирует независимо от других зон коркового слоя. 18-Оксиальдостерон также образуется главным образом (но не исключительно) в этой зоне.

Были описаны и другие реакции гидроксилирования C_{21} -стероидов, в том числе 1 β -, 2 α -, 2 β -, 6 β -, 7 α -, 11 α -, 15 α -, 15 β -гидроксилирования. Было описано 6 β -гидроксилирование других стероидов, особенно в условиях недостатка 11 β -гидроксилазы. Последний фермент отсутствует (или 11-гидроксилирование заблокировано) при многих карциномах надпочечников (разд. 45.2.7).

45.2.3. Регуляция секреции коркового слоя надпочечников

Секреторная активность коркового слоя надпочечников (особенно секреция кортикостерона и кортизола) стимулируется гипоталамическим адриендокортикотропным гормоном (АСТН) (гл. 48). Секреция альдостерона, однако, лишь частично зависит от действия АСТН; большое влияние на нее оказывают другие факторы. Поскольку эти факторы имеют весьма существенное значение, они будут кратко рассмотрены ниже. Регуляция секреции кортизола и кортикостерона, осуществляемая АСТН, находится в свою очередь под контролем гипоталамических регуляторных факторов (разд. 41.1.2). Поскольку последние синтезируются и освобождаются в гипоталамусе (разд. 41.1.2), большое число неспецифических стимулов, которые действуют на нервную систему, могут повышать уровень кортикостероидов в крови (см. ниже). Последние,

действуя на гипоталамус, осуществляют регуляцию (по типу обратной связи) скорости своей секреции; эта скорость изменяется в обратной зависимости от уровня кортикостероидов в крови.

Регуляция секреции альдостерона не столь проста, как осуществляется АСТН (гл. 48) регуляция секреции кортизола и кортикостерона пучковой и сетчатой зонами коркового слоя. На секрецию альдостерона влияют различные факторы, к числу которых помимо АСТН относятся гормон роста (гл. 48), ренин-ангиотензиновая система (разд. 35.4) и $[Na^+]$ и $[K^+]$ в плазме. Секреция альдостерона изменяется, по-видимому, обратно $[Na^+]$ в сыворотке. Значение ренин-ангиотензиновой системы, которую раньше считали главным регулирующим механизмом, трудно оценить точно вследствие влияния ее на $[K^+]$ в плазме. Обычно инъекция ренина повышает секрецию альдостерона, однако аналогичное влияние оказывает и повышение $[K^+]$ в плазме.

Венозная кровь в надпочечниках человека содержит приблизительно 240 мкг кортизола и 80 мкг кортикостерона в 100 мл. Общее содержание кортикостероидов в *периферической крови* находится в пределах от 5 до 40 мкг в 100 мл. Секреция этих гормонов корковым слоем надпочечников носит циркадный характер; она осуществляется, по-видимому, в виде периодических всплесков; содержание гормонов в крови оказывается более высоким в течение дневного времени.

45.2.4. Транспорт кортикостероидов

На долю кортизола приходится примерно 80% общего количества 17-оксистероидов крови. Гормон связан со специфическим α_1 -глобулином, называемым *транскортином* или *кортикостероид-связывающим* глобулином, который имеет один кортизолсвязывающий участок на молекулу белка (M 52 000); этот белок связывает также кортикостерон. Альдостерон весьма слабо связывается транскортином; он транспортируется преимущественно альбумином; последний «непрочно» связывает также кортизол, однако только при таком уровне этого стероида в крови, при котором он уже насыщает связывающие участки транскортина (30—40 мкг кортизола в 100 мл плазмы). Транскортин образуется в печени; его концентрация в крови снижается при заболеваниях печени и при неврозах; она повышается под влиянием тиреоидных гормонов и эстрогенов (это наблюдается на поздних стадиях беременности). Действие эстрогенов опосредуется гипофизарным тиреоидным гормоном (гл. 48).

45.2.5. Метаболизм кортикостероидов

Главные метаболиты кортикостероидов образуются в результате реакций восстановления и конъюгации. Конъюгаты представляют собой преимущественно глюкозидурииды по C-21, однако

образуется также некоторое количество сульфатных эфиров. Эти продукты метаболизма неактивны. Главные выделяемые с мочой метаболиты образуются в печени в результате реакций восстановления, приводящих к образованию тетра- и гексагидросоединений. Обратимая оксидоредукция по С-11 происходит также и в других тканях; на это превращение сильно влияет уровень циркулирующих тиреоидных гормонов; состояние гипертиреоза благоприятствует окислению. При окислении кортизола по С-11 образуется кортизон.

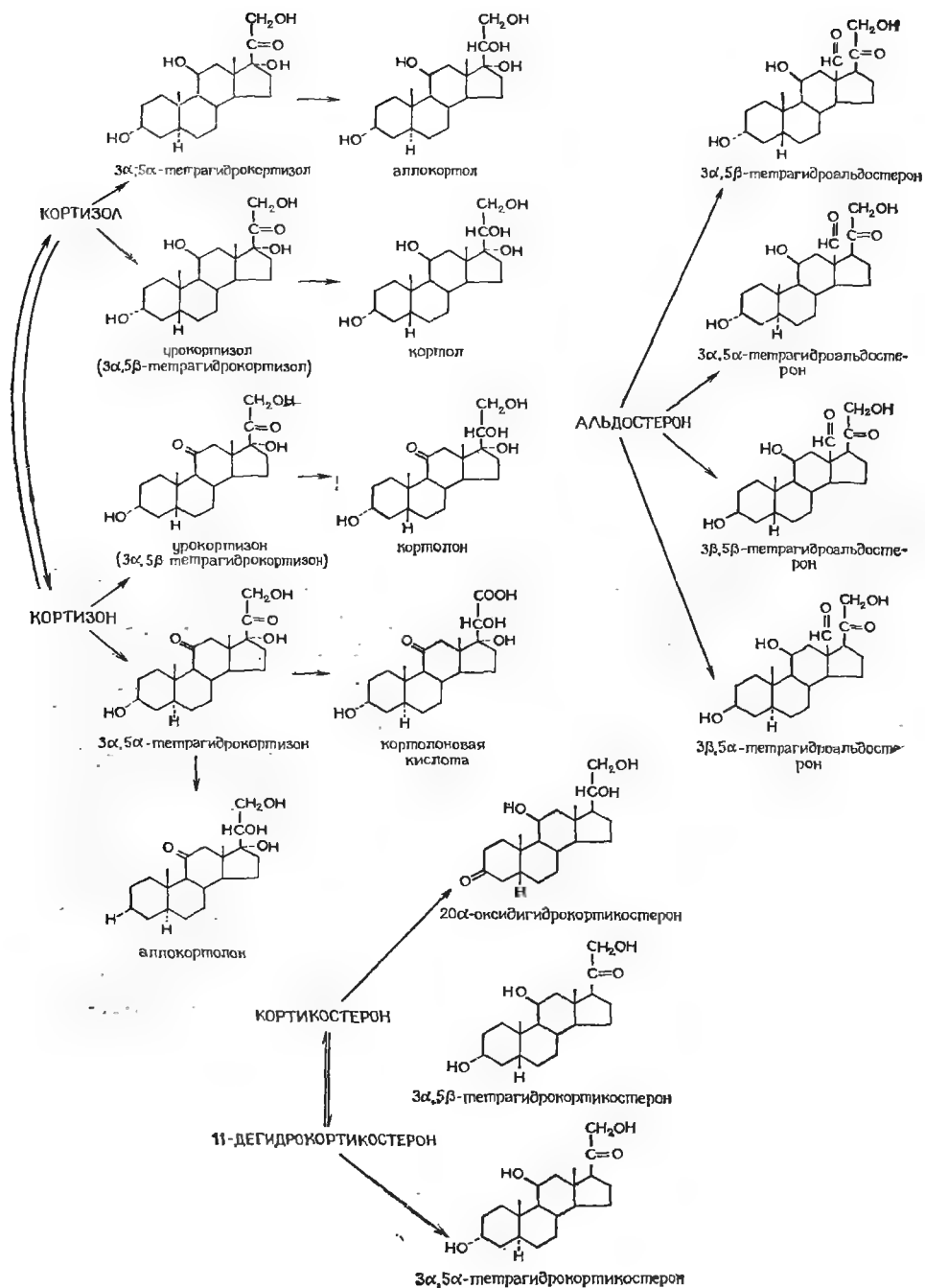
Кортизол и некоторые его тетрагидрометаболиты подвергаются С-21-окислению до соответствующих С-21-кислот, обычно называемых кортовыми кислотами (рис. 45.4). У человека на долю этой группы соединений приходится примерно 10% экскретируемых с мочой метаболитов, образующихся после внутривенного введения кортизола. Кислота, образующаяся из кортолона, называемая кортолоновой, является, по-видимому, доминирующей среди этих кислотных метаболитов. Среди экскретируемых метаболитов был идентифицирован 17-дезоксипрогестерон-20-он. Некоторые из главных продуктов метаболизма кортикостероидов приведены на рис. 45.4.

После внутривенного введения человеку C^{14} -меченного кортизола 93% гормона выводится из организма в течение 48 ч без расщепления стероидного ядра; 70% гормона экскретируется с мочой в виде восстановленных продуктов и 20% выделяется с содержимым кишечника. Главными метаболитами, экскретируемыми с мочой, являются производные кортизола — уркортизон, уркортизол и тетрагидроаллопрегнан (5а); на их долю приходится почти половина общего количества экскретируемых продуктов. Та часть метаболитов, свободных и конъюгированных, которая экскретируется с желчью, может реабсорбироваться из кишечника; она попадает в систему кишечного-печеночного кровообращения. Как отмечалось выше (гл. 44), при заболеваниях печени нарушается метаболизм стероидных гормонов; это относится и к метаболизму активных кортикостероидов; в этих условиях их уровень в крови может значительно повышаться.

Примерно 5—10% секретируемых C_{21} -кортикостероидов выделяется с мочой в виде 17-кетостероидов, а именно 11-окси-17-кетостероидов; в то же время из C_{19} -андрогенов образуются выделяемые с мочой 11-дезоксипрогестерон-20-он.

45.2.6. Роль коркового слоя надпочечников

Кортикостероиды оказывают влияние на различные биохимические и физиологические процессы; некоторые из вызываемых ими эффектов являются, вероятно, вторичными, а другие — даже более косвенными последствиями первичного действия. Условно



можно выделить следующие виды влияния кортикостероидов: 1) влияние на метаболизм углеводов, белков и липидов; 2) влияние на метаболизм электролитов и воды (включая влияние на циркуляторный гомеостаз и на нервно-мышечную возбудимость); 3) влияние на систему кроветворения; 4) секреторное действие; 5) влияние на воспалительные и аллергические процессы; 6) влияние на устойчивость к повреждающим факторам.

При введении каждого из трех главных гормонов коркового слоя надпочечников, а именно кортизола, кортикостерона или альдостерона наблюдаются в общем сходные ответные реакции (табл. 45.3). Кортизол и альдостерон по характеру вызываемых ответных реакций занимают «крайние» положения; кортикостерон занимает промежуточное положение. Кортизол проявляет все указанные выше виды активности; при этом, однако, он оказывает относительно слабое влияние на метаболизм электролитов и воды. Альдостерон же действует главным образом на метаболизм электролитов и воды; по другим показателям его эффективность составляет менее $\frac{1}{3}$ эффективности кортизола. Кортикостерон также проявляет все рассматриваемые виды активности; он, однако, значительно менее активен, чем кортизол или альдостерон, в тех

Таблица 45.3

Относительная активность (по сравнению с кортизоном) природных кортикостероидов при определении на адrenaлэктомированных крысах

Стероид	Сохранение жизни	Накопление гликогена	Задержка натрия ^а	Тест на мышечную работу ^б	Тест на рост	Тест с золотом	Противовоспалительная активность
Кортизол (11-дегидро-кортизол)	100	100	100	100	100	100	100
Кортикостерон	75	54	255	46	108	9	3
11-Дегидрокортикостерон	58	48	—	32	—	33	0
Кортизол	100	155	150	160	219	—	1250
Дезоксикортикостерон	400	0	3000	5	—	8	0
Альдостерон	—	30	60000	—	—	—	0

^а Адrenaлэктомированные мыши.

^б Адrenaлэктомированные и нефрэктомированные крысы.

Рис. 45.4. Некоторые продукты метаболизма кортикостероидов. Главные (в количественном отношении) метаболиты указаны в тексте. На схеме приведена только одна кортиковая кислота; β -кортилоновая кислота (20 β -окси) и обе изомерные кортиловые кислоты, образующиеся из кортизола, не показаны.

Таблица 45.4

Изменения, наступающие при недостаточности коры надпочечников

Характер наблюдаемых изменений	Причины изменений
Изменения, наблюдаемые в крови	
Снижение $[Na^+]$ и увеличение $[K^+]$ в сыворотке крови; снижение $[Cl^-]$ в сыворотке крови «Сгущение» крови	Нарушение функции почек, проявляющееся в снижении эффективности реабсорбции Na^+ и Cl^- Потеря воды через почки, сопровождающая потерю электролитов
Ацидоз	Нарушение почечного механизма $Na^+ - K^+ - H^+$ -обмена
Гипогликемия при недостаточном питании	Уменьшение содержания гликогена в печени при недостаточном питании; снижение глюконеогенеза и увеличение утилизации углеводов
Увеличение содержания мочевины в крови Лимфоцитоз	Нарушение функции почек, расстройство кровообращения
Эозинофилия Анемия	Отсутствие лимфоцитолитического действия 11-оксикортикостероидов, приводящее к пролиферации лимфоидной ткани Не известны Отсутствие стимулирования эритропоэза, прекращение образования внутреннего фактора, гипосекретия желудка

Изменения в метаболизме белков

Снижение азота в моче при недостаточном питании	Отсутствие антианаболического влияния кортикостероидов
---	--

Изменения в метаболизме углеводов

Снижение содержания гликогена в печени при недостаточном питании	Уменьшение глюконеогенеза и глюконеогенеза
Значительное повышение чувствительности к инсулину	Уменьшение глюконеогенеза и глюконеогенеза
Нарушение всасывания углеводов из желудочно-кишечного тракта	Не известны; возможно, связаны с нарушениями метаболизма калия ^a

Изменения в метаболизме липидов

Нарушение мобилизации липидов из депо	Не известны
---------------------------------------	-------------

Продолжение

Характер наблюдаемых изменений	Причины изменений
Изменения общего характера	
Усиление воспалительных процессов и интенсивности аллергических реакций	Усиленный приток полиморфноядерных лейкоцитов и лимфоцитов из крови в область воспалительного процесса, сопровождающийся увеличением образования в ткани веществ, интенсифицирующих воспалительные и аллергические реакции (в том числе разрушение фибробластов)
Усиление роста лимфоидной ткани	Отсутствие лимфоцитолитического действия кортикостероидов
Снижение интенсивности метаболизма	Не известны
Гипотония	Снижение объема внеклеточной жидкости; снижение минутного объема сердца
Интенсивная пигментация	Не известны; возможно, связаны с присутствием АСТН меланоцитстимулирующей активностью (разд. 48.1)
Анорексия; снижение массы тела; задержка роста	Не известны
Мышечная слабость и повышение чувствительности к стрессорным воздействиям	Частично связаны с потерей клетками K^+ ; нарушения гликогенеза

а Поступление углеводов в клетки сопровождается перемещением K^+ . При недостаточности коры надпочечников наблюдается тенденция к выходу K^+ из клеток.

сферах метаболизма, в которых последние обладают наибольшей активностью.

Относительные активности (в экспериментах на животных) ряда C_{21} -стероидов приведены в табл. 45.3. О том, что кортикостероиды влияют на многие процессы, свидетельствуют также данные табл. 45.4, в которой приведены различные нарушения, наблюдаемые при недостаточности коркового слоя надпочечников.

45.2.6.1. Метаболизм углеводов

Введение кортизола приводит через несколько часов к увеличению освобождения глюкозы из печени, увеличению гликогенеза и усилению глюконеогенеза из аминокислот; в результате наблюдается отложение гликогена в печени; уменьшается также использование глюкозы в периферических тканях.

При увеличении освобождения глюкозы из печени в ответ на введение кортикостероидов наблюдается повышение активности печеночной глюкозо-6-фосфатазы. Происходит также увеличение активностей специфических печеночных аминотрансфераз, пируват-

карбоксилазы (см. ниже) и гликогенсинтазы; эти ферменты катализируют реакции, приводящие к повышению запасов гликогена в печени. Раннее увеличение пируваткарбоксилазной активности свидетельствует о том, что соответствующая ферментативная стадия играет важную роль в стимулируемом кортизолом глюконеогенезе. Торможение включения аминокислот в белки во внепеченочных тканях после инъекции стероидов (см. ниже) создает дополнительный резерв предшественников глюконеогенеза в печени.

Кортизол как *in vivo*, так и *in vitro* уменьшает потребление глюкозы периферическими тканями, в частности мышцами, жировой и лимфоидной тканями; этот эффект связан в основном с влиянием гормона на транспорт глюкозы. Уменьшается также синтез протеогликана в соединительной ткани (разд. 38.4.1).

В результате влияния кортизола на метаболизм углеводов у здоровых субъектов (как после приема пищи, так и натощак) происходит повышение как содержания гликогена в печени, так и концентрации глюкозы в крови. При продолжительном или избыточном введении кортизола могут наблюдаться диабетический тип кривой (рис. 15.11) при сахарной нагрузке и глюкозурия. Вследствие дегенерации и истощения островковых панкреатических клеток может развиться сахарный диабет. Наоборот, после адrenaлэктомии наблюдается повышение чувствительности к инсулину, обусловленное, вероятно, снижением глюконеогенеза, а также уменьшением количества глюкозы, поставляемой печенью. В результате уменьшаются потребность в инсулине и тяжесть диабета (если пациент страдал им). При голодании человека с гипофункцией коркового слоя надпочечников из-за повышенной чувствительности к инсулину у него быстро развивается фатальная гипогликемия. В отсутствие адекватного количества кортикостероидов содержание гликогена в мышцах снижается, что приводит к уменьшению их работоспособности.

45.2.6.2. Метаболизм белков и нуклеиновых кислот

Кортизол стимулирует синтез специфических белков в печени, например тирозинаминотрансферазы, однако сильно тормозит синтез белков в мышцах, лимфоидной и других тканях (отчасти вследствие торможения транспорта аминокислот). Если деградация белков продолжается, то наблюдаются атрофия мягких тканей и остеопороз. Потеря белкового N из тканей при повышении уровня кортизола в крови обусловлена действием гормона на величину пула свободных аминокислот в клетках этих тканей. Хотя синтез белка в печени повышен, он, однако, не достаточен для того, чтобы компенсировать выход в плазму аминокислот из других тканей, и концентрация аминокислот в плазме увеличивается. Усиление деградации аминокислот наряду с увеличением синтеза мочевины приводит к общему отрицательному балансу N.

Повышение синтеза белка в печени является результатом прямого действия кортизола, поскольку оно наблюдается на изолированном перфузируемом органе (если стероид добавлен к перфузирующей жидкости). Исследования, проведенные на препаратах разрушенных клеток, показали, что гормон стимулирует включение аминокислот в рибосомальные белки. О прямом действии гормона на периферические ткани говорят также исследования, проведенные на лимфоидных клетках. Добавление кортизола в физиологических концентрациях к тимоцитам *in vitro* тормозит транспорт K^+ , глюкозы, нуклеозидов и аминокислот в эти клетки, а также синтез АТФ и макромолекулярных соединений; наоборот, поглощение клетками Ca^{2+} увеличивается.

Введение кортизола стимулирует синтез РНК в печени; в периферических тканях, особенно лимфоидной и мышечной, гормон вызывает снижение скорости синтеза РНК. Кортизол действует также синергично с инсулином, усиливая пролиферацию эпителия в развивающейся молочной железе (разд. 48.3.3.3). Механизм действия кортизола рассматривается в разд. 45.2.7.

45.2.6.3. Метаболизм липидов

Введение кортикостероидов интактным животным вызывает усиление периферического липогенеза, возможно, вследствие увеличения освобождения инсулина. Последний, как известно, стимулирует липогенез (разд. 17.10.2). Следует, однако, отметить, что добавление кортизола *in vitro* к эпидидимальной жировой ткани крыс вызывает освобождение свободных жирных кислот и увеличивает эффективность действия адреналина в этой системе. У некоторых видов животных, особенно у кроликов, после введения стероидов происходит мобилизация липидов из депо. Липидмобилизующее влияние гормона может вносить вклад в его выраженное кетогенное действие, наблюдаемое у животных, у которых удалены надпочечники и поджелудочная железа, а также у людей с болезнью Аддисона и сопутствующим диабетом.

Липидмобилизующее действие кортикостероидов связано, по-видимому, с торможением утилизации глюкозы. Как и в случае влияния на синтез белка (см. выше), влияние гормонов на обмен липидов, с одной стороны, в печени, а с другой — в периферических тканях носит противоположный характер; в печени оно приводит к резкому увеличению скорости синтеза триацилглицеринов (это увеличение наблюдается до повышения уровня жирных кислот в крови).

45.2.6.4. Влияние на метаболизм электролитов и воды

Метаболизм электролитов и воды был рассмотрен в гл. 33. Кортикостероиды оказывают регулирующее влияние на этот обмен, особенно на отношение $[Na^+]$ и $[K^+]$ во внеклеточной жидкости.

Как альдостерон, так и дезоксикортикостерон вызывают увеличение обратного всасывания Na^+ , Cl^- и HCO_3^- дистальными канальцами почек, а также в потовых железах, слюнных железах и слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Избыточная концентрация любого из кортикостероидов вызывает повышение внеклеточной $[\text{Na}^+]$, увеличение объема внеклеточной жидкости и внеклеточной $[\text{HCO}_3^-]$; одновременно происходит уменьшение $[\text{K}^+]$ и $[\text{Cl}^-]$ в сыворотке крови. Задержка Na^+ приводит к обмену внутриклеточного K^+ на внеклеточный Na^+ и экскреции K^+ . Происходит также мобилизация Na^+ из соединительной ткани во внеклеточное пространство. Увеличение объема внеклеточной жидкости сопровождается повышением кровяного давления. Понижение кортикостероидами $[\text{K}^+]$ в сыворотке крови оказывает неблагоприятное действие на сердечную мышцу с характерными изменениями электрокардиограммы; повышение внеклеточной $[\text{Na}^+]$ вызывает понижение возбудимости мозговой ткани.

Другие электролиты, например Ca^{2+} , могут появляться в моче в более высоких, чем в норме, концентрациях после введения кортикостероидов. Увеличенная потеря Ca^{2+} из костей обусловлена замедлением синтеза белка (см. выше); из-за нарушения костеобразования возникает остеопороз. Ca^{2+} , вместо того чтобы поступать в костную ткань, экскретируется с мочой.

В противоположность рассмотренным выше эффектам, наблюдаемым при избыточном количестве кортикостероидов, при недостаточном поступлении этих гормонов, например при гипофункции коркового слоя надпочечников, снижается канальцевая реабсорбция Na^+ ; это приводит к увеличению экскреции Na^+ , Cl^- и воды и уменьшению объема плазмы. Наблюдаемые последствия были описаны в гл. 33 для гипотонического уменьшения объема. Происходит также перемещение Na^+ в ткани. $[\text{K}^+]$ в сыворотке и тканях повышается вследствие уменьшения экскреции этого катиона почками. Уменьшение объема внеклеточной жидкости, сгущение крови и увеличение ее вязкости приводят к уменьшению эффективности работы сердца и к гипотонии.

При недостаточности коркового слоя надпочечников в условиях отсутствия терапии развивается метаболический ацидоз. Этот ацидоз имеет двойное происхождение: почечное и внепочечное. В почках нарушается секреция клубочками H^+ и NH_4^+ . При кислотной нагрузке ответная реакция почек оказывается неадекватной и происходит лишь незначительное подкисление мочи. С повышением в сыворотке $[\text{K}^+]$ происходит перемещение бикарбонатов в клетки и переход H^+ из клеток во внеклеточную жидкость; в результате наступает ацидоз.

Потеря внеклеточного Na^+ при недостаточности коркового слоя надпочечников оказывает неблагоприятное влияние на различные ткани. Например, понижение внеклеточной $[\text{Na}^+]$ в мозге сопро-

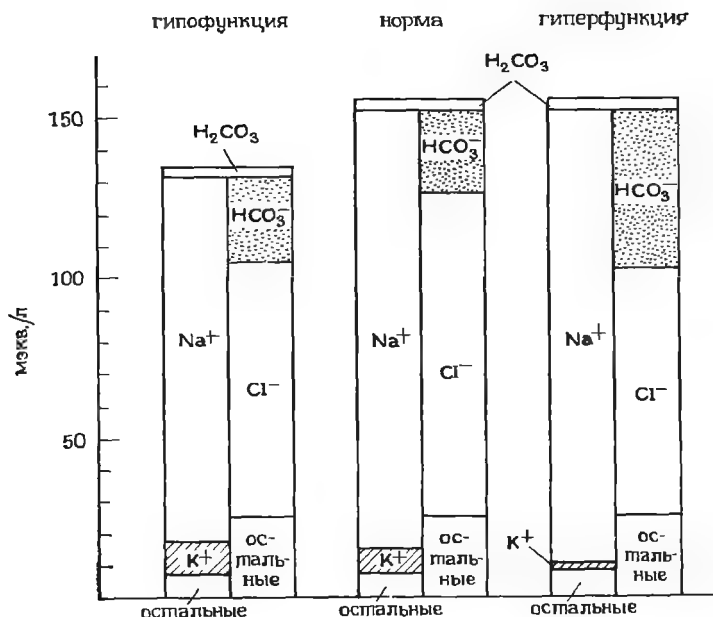


Рис. 45.5. Содержание электролитов в сыворотке при гипо- и гиперфункции коры надпочечников у человека.

вождается выраженным повышением возбудимости этой ткани. У пациентов с болезнью Аддисона изменена электрокардиограмма. Гиперкалиемию очень неблагоприятно влияет на сердечную мышцу (что проявляется в значительном изменении электрокардиограммы); это состояние часто заканчивается остановкой сердца в диастоле.

Некоторые изменения состава электролитов сыворотки при гипо- и гиперфункции коркового слоя надпочечников приведены на рис. 45.5.

При недостаточности коркового слоя надпочечников, сопровождающейся потерей жидкости через почки и уменьшением объема плазмы, кровяное давление снижается; это приводит к уменьшению кровоснабжения почек и возникновению состояния почечной недостаточности. В результате концентрация мочевины, а также $[Ca^{2+}]$, $[P_i]$ и $[K^+]$ в крови повышаются. Экскреция воды уменьшается; в этих условиях избыточное потребление воды может привести к «водной интоксикации» (разд. 33.3.4).

На важное значение $[Na^+]$ и $[Cl^-]$ при гипофункции коркового слоя надпочечников указывает некоторое улучшение состояния при введении $NaCl$. Наличие данных о неблагоприятном влиянии повышения $[K^+]$ и сопутствующего снижения $[Na^+]$ в сыворотке

крови позволило продемонстрировать, что многие наблюдаемые при недостаточности коркового слоя надпочечников нарушения могут быть предотвращены при употреблении диеты, содержащей большое количество Na и незначительное — K. Такая диета компенсирует минеральный дисбаланс и позволяет предотвратить летальный исход.

45.2.6.5. Система кроветворения

При введении 11-оксигенированных стероидов (но не альдостерона) наблюдаются уменьшение количества лимфоцитов и эозинофилов в крови и стимулирование эритропоэза. Лимфопения обусловлена действием этих стероидов на лимфоидную ткань, которая подвергается инволюции. Именно этот эффект лежит в основе депрессивного действия 11-оксигенированных кортикостероидов на иммунные процессы. В результате гипопункции коркового слоя надпочечников могут возникнуть гипертрофия лимфоидной ткани и лимфоцитоз.

Эритропоэтическое действие кортикостероидов является результатом стимулирующего влияния этих гормонов на костный мозг.

45.2.6.6. Секреторное действие

11-Оксигенированные кортикостероиды усиливают секрецию HCl и пепсиногена слизистой желудка и трипсиногена поджелудочной железой. Эти эффекты могут быть причиной появления язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при продолжительной стероидной терапии. Пернициозная анемия при болезни Аддисона связана с гипосекретцией желудка (разд. 32.5).

45.2.6.7. Влияние на воспалительные и аллергические процессы

Кортизол и некоторые синтетические стероиды предотвращают (рис. 45.6) развитие воспалительных явлений в ответ на действие физических, химических или бактериальных факторов; это обусловлено частично торможением освобождения арахидоновой кислоты из клеточных фосфолипидов; в результате ограничивается образование простагландинов, стимулирующих воспалительный процесс (гл. 19). Эти стероиды тормозят также приток полиморфно-ядерных лейкоцитов к воспаленной ткани и уменьшают локальное разрушение фибробластов, сильно выраженное в отсутствие гормонов. «Противовоспалительные» стероиды уменьшают экскрецию с мочой оксипролина и синтез коллагена, что связано с торможением активности пролилгидроксилазы (разд. 13.6.4) и снижением синтеза «новой» гидроксилазы. Эти данные позволяют понять пути

действия кортикостероидов на соединительную ткань, а также причины атрофии кожи, наблюдаемой при продолжительном местном применении этих стероидов.

Некоторые стероиды, например кортизол, очень эффективно тормозят проявления повышенной реактивности, в частности при анафилактическом шоке. Это послужило основанием для применения кортикостероидов в клинике при болезнях мезенхимальной ткани, при гиперчувствительности, а также при острых воспалительных и аллергических заболеваниях глаз и кожи.

45.2.6.8. Кортиковый слой надпочечников и устойчивость к повреждающим факторам

У пациентов с недостаточностью коркового слоя надпочечников затруднено поддержание гомеостаза при действии повреждающих факторов. У них значительно понижена устойчивость к геморрагии, физической травме, инфекционным агентам, сенсибилизирующим антигенам или вредным химикалиям; у адреналэктомированных животных эти факторы могут вызвать фатальные последствия. Как указывалось выше, наблюдается также значительное повышение чувствительности к инсулину и к некоторым другим гормонам, например тироксину. Большое разнообразие возможных повреждающих факторов значительно увеличивает потребность организма в кортикостероидах. У адреналэктомированных животных повышение устойчивости по отношению к повреждающим факторам может быть достигнуто путем введения кортикостероидов.

С помощью кортикостероидов можно длительное время сохранять жизнь адреналэктомированным животным (а также людям). Это позволило показать, что частичная или даже полная адреналэктомия (или гипопизэктомия) дает в ряде случаев положительные результаты при злокачественной гипертонии, а также при карциноме грудной железы и предстательной железы.

45.2.7. Механизм действия кортикостероидов

Поскольку при инъекции кортикостероидов наблюдаются весьма различные эффекты, возникает вопрос, какие ответные реакции являются первичными и какие вторичными (непрямыми). Первичные эффекты, под которыми понимают первоначальные биохимические изменения, наступающие при введении гормона, должны являться следствием взаимодействия стероида со специфическими рецепторами в тканях-мишенях (разд. 41.13). Кортикостероиды быстро проникают в клетки и связываются со специфическими рецепторами, находящимися в цитозоле клеток различных тканей, в том числе печени, почки, мышцы, кости, кожи, жировой и лимфоидной тканей.

В печени имеются по крайней мере три растворимых белка, которые связывают кортикостероиды. Один из этих цитозольных белков идентичен сывороточному транскортину, называемому также кортикостероидсвязывающим глобулином (разд. 45.2.4). Этот белок синтезируется в печени и секретируется в плазму. Другой цитозольный белок, связывающий природные кортикостероиды, называют А-белком; он дает перекрестную иммунологическую реакцию с сывороточным транскортином. Неясно, однако, является ли А-белок промежуточным продуктом биосинтеза или деградации транскортина или же он имеет другое происхождение.

Оба рассмотренных белка — транскортин и А-белок — связывают только природные кортикостероиды, такие, например, как кортистерон и гидрокортизон, но не биологически активные синтетические аналоги гормонов. Третий же белок цитозоля печени связывает не только секретируемые кортикостероиды; он обладает также очень высоким сродством к активным синтетическим аналогам. Этот третий белок был назван рецептором кортикостероидных гормонов или G-белком (G — для обозначения глюкокортикоидов, см. ниже); он является медиатором действия кортикостероидов. G-белок лабилен, однако стабилизируется при связывании кортикостероидов; комплекс белок — стероид способен связываться с ДНК. Этот рецепторный белок проявляет, следовательно, свойства, подобные тем, которые характерны для рецепторов других стероидных гормонов (разд. 44.1.4). Связывание комплекса стероид — рецептор с ядерной ДНК приводит к увеличению скорости синтеза мРНК; действие стероида направлено на ускорение транскрипции специфических генов. Эти гены кодируют специфические ферменты, например триптофан-2,3-диоксигеназу (разд. 23.2.15) и тирозинаминотрансферазу (разд. 23.2.11); известно, что скорость синтеза этих ферментов в печени увеличивается после введения активных кортикостероидов.

Рецепторы, специфичные для альдостерона, были обнаружены в почках крысы и мочевом пузыре жабы. Альдостерон, подобно другим стероидным гормонам, локализуется после связывания с рецептором в ядре клетки; затем происходит ускорение синтеза нуклеиновых кислот и белков. В почке крысы альдостерон увеличивает синтез рибосомальной РНК за счет повышения активности РНК-полимеразы I (гл. 26); при этом возрастает относительная активность РНК-полимеразы I (по сравнению с РНК-полимеразой II). Гормон стимулирует синтез рибосомальной РНК на уровне транскрипции; в результате увеличивается число активных рибосом и мРНК. Рассмотренные эффекты, вызываемые альдостероном, сопровождаются увеличением активного транспорта Na^+ .

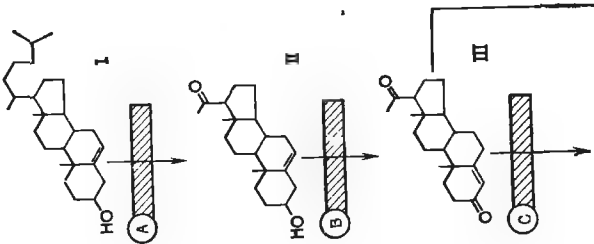
Эти данные по механизму действия альдостерона сходны с теми, которые характерны для других стероидных гормонов, а именно начальной стадией в экспрессии гормональной функции

является накопление специфических мРНК. В мочевом пузыре жабы среди синтезируемых белков появляется белок, специфически индуцируемый альдостероном; этот белок, вероятно, участвует в транспорте Na^+ через эпителиальную мембрану; весьма возможно, что в почках млекопитающих альдостерон индуцирует синтез подобного белка, что приводит к увеличению канальцевой реабсорбции Na^+ (разд. 35.2).

В опытах, в которых крысам вводили кортикостерон — главный кортикостероид животных данного вида, было обнаружено пять печеночных глюкокортикоидсвязывающих белков. Одним из этих белков является *лигандин* (разд. 22.1.4); он находится в высокой концентрации в цитозоле печени; помимо кортикостерона этот белок связывает ряд производных кортикостероидов. Второй кортикостеронсвязывающий белок является, по-видимому, главным рецептором; об этом свидетельствуют специфичность связывания и участие в транспорте стероида в ядро. Третий печеночный цитозольный кортикостеронсвязывающий белок, вероятно, идентичен транскрину (см. выше).

Характер действия кортикостероидов на многие ткани-мишени (о действии на печень см. выше) свидетельствует о наличии в клетках этих тканей рецепторов гормонов. Они были обнаружены в различных тканях крысы (за исключением матки, предстательной железы, семенных пузырьков, тощей кишки, жировой ткани и мочевого пузыря). У кролика, однако, последние три ткани, по-видимому, имеют цитоплазматические рецепторы кортикостероидов. Интересно отметить, что в мозге обнаружено значительное количество рецепторов гормона; они, вероятно, участвуют в регуляции кортикостероидами (по механизму отрицательной обратной связи) освобождения кортикотропин-регуляторного гормона (гл. 41), который в свою очередь модулирует секрецию гипофизом адренокортикотропина (гл. 48) — регулятора продукции кортикостероидов. Весьма возможно, что начальным этапом при функционировании механизма отрицательной обратной связи является взаимодействие кортикостероидов с белковым рецептором в мозге, подобно тому как это происходит в других тканях-мишенях, например в печени.

В тех случаях, когда кортикостероиды оказывают тормозящее действие на клетки-мишени (например, на лимфоидные клетки), начальной стадией действия гормона является торможение транспорта различных метаболитов, в том числе глюкозы, аминокислот и K^+ ; далее происходит снижение синтеза АТФ, белков и нуклеиновых кислот и торможение активности некоторых ферментов, например ядерной ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Следует, однако, отметить, что при инкубации тимоцитов *in vitro* в среде с мощным кортикостероидом наблюдается повышение поглощения Ca^{2+} , коррелирующее во времени с лизисом клеток. Подобный

Отсутствующий фермент	Стероиды, количество которых в моче увеличивается	Гормоны, образование которых снижается	Соединения, появляющиеся в избыточных количествах	Признаки недостатка фермента
Десмолаза 	—	Все стероидные гормоны	Липиды в надпочечниках	Признаки недостаточности надпочечников
3β-ол-дегидрогеназа	$\Delta^5,3\beta$ -Стероиды	Кортикостероиды; альдостерон	Дегидроandrosteron	Потеря соли: у мужчин — признак евнухизма; у женщин — резко выраженный вирилизм
17-Гидроксилаза	Прегнадииол; 17-кортикостерон	Андрогены; эстрогены, кортизол, альдостерон	Дегидроandrosteron; 17-кортикостерон; DOC	Недоразвитие у женщин; гипертония; слабый K+-алкалоз

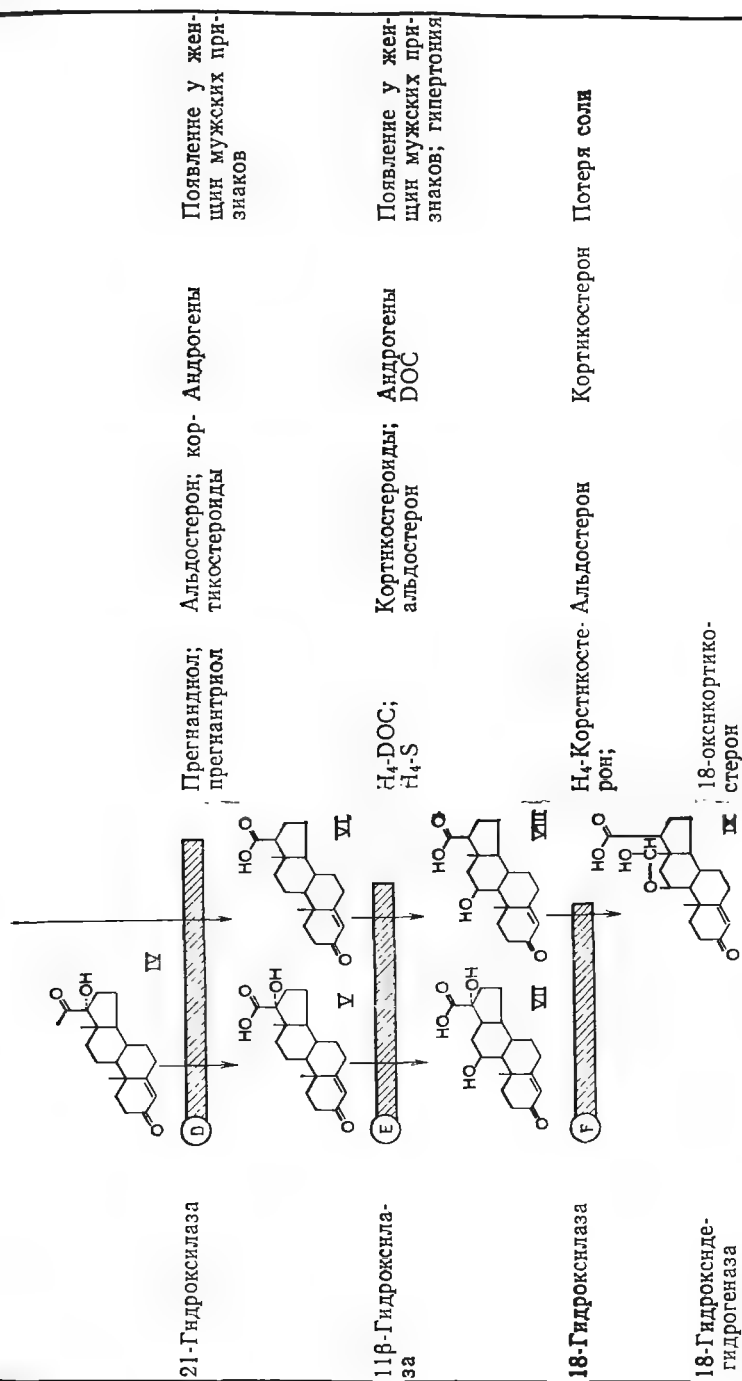


Рис. 45.6. Типы метаболических блоков при врожденных гиперплазиях коры надпочечников. В названия тетрагидро-
производных стероидов, выделяющихся с мочой, введено обозначение H₄, I — холестерин; II — Δ⁵-прегненолон; III —
прогестерон; IV — 17α-оксипрогестерон; V — 11-дезоксипрогестерон («Cpd.S»); VI — 11-дезоксикортикостерон (DOC);
VII — кортизол; VIII — кортикостерон; IX — альдостерон. [Bondy P. K. (ed.), Duncan's «Diseases of Metabolism»,
6th ed., p. 868, W. B. Saunders and Co., Philadelphia, 1969.]

процесс происходит, вероятно, при стимулируемом кортикостероидами лимфоцитоллизе (разд. 45.2.6.5), так как Ca^{2+} тормозит активность Na^+ , K^+ -АТФазы (разд. 11.3.2.1). Очевидно, что при введении животному кортизола одни и те же процессы в клетках печени и лимфоидных клетках могут изменяться в противоположных направлениях.

45.2.7.1. Гиперфункция коркового слоя надпочечников у человека

Гиперфункция коркового слоя надпочечников возникает у человека при опухолях клеток коркового слоя либо в надпочечниках, либо вне этого органа. Характер последствий зависит от природы доминирующего стероида, секретируемого опухолью. Если главным секретируемым стероидом является *кортизол*, то возникает *синдром Кушинга*, наблюдаются изменения, описанные ранее при рассмотрении эффекта действия высоких концентраций кортикостероидов. Если же главным стероидом, секретируемым опухолью, является *альдостерон* (*первичный альдостеронизм*), то наблюдается выраженная задержка Na^+ и воды в организме с тенденцией к отеку и гипертонии (что может привести к недостаточности сердечной деятельности) и сильная слабость, обусловленная низкой $[\text{K}^+]$ в сыворотке крови.

При гиперплазии коркового слоя надпочечников, сопровождающейся гиперсекрецией андрогенных стероидов, наблюдаемые изменения зависят от возраста и пола пациента. У женщин появляются мужские признаки; отсюда термин *адrenalовый вирилизм*. Голос становится более низким, менструации прекращаются, молочные железы атрофируются; может наблюдаться рост волос на лице, груди и конечностях. У мужчин происходит увеличение волосяного покрова и размеров полового члена, усиливается половое влечение.

Если такие опухоли возникают у детей, то половая зрелость наступает преждевременно. Мальчики трех-пяти лет могут по степени полового развития походить на взрослых. У них увеличивается половой член, наблюдается рост волос на груди, лобке и лице; преждевременно возникает половое влечение. Может обычно сильно развиваться мускулатура, ребенок быстро растет. У девочек увеличиваются грудные железы, появляются волосы на лобке, преждевременно развивается матка, гипертрофируется клитор и могут появиться менструации.

45.2.7.2. Генетические нарушения функции коркового слоя надпочечников

У человека могут наблюдаться различные клинические синдромы, обусловленные врожденной недостаточностью одного или нескольких ферментов, необходимых для нормального синтеза кор-

Таблица 45.5

Относительные активности (по сравнению с кортизоном) некоторых природных и синтетических стероидов

Стероид	Влияние на удержание в организме натрия	Накопление гликогена	Противовоспалительная активность
Кортизон	1	1	1
Кортизол	1,5	1,5	1,25
Дезоксикортикостерон	30—50	0	0
Альдостерон	300—600	0	0
9 α -Фторкортизол	200—400	10—15	10—15
Δ^1 -Кортизол	Минимально	3—5	4
9 α -Фтор- Δ^1 -кортизол	200	30—40	10
2-Метилкортизол	100—200	5	3
2-Метил-9 α -фторкортизол	1000—2000	10	10
6 α -Метил- Δ^1 -кортизол	Минимально	4—6	3—5
16 α -Метил-9 α -фтор- Δ^1 -кортизол	»	25—30	25—35

тикостероидов. На рис. 45.6 приведены различные наблюдаемые при врожденной гиперплазии коркового слоя надпочечников типы недостаточности, ведущие к метаболическим блокам.

45.2.7.3. Синтетические кортикостероиды

Большое число синтетических стероидов было исследовано при поиске соединений с монофункциональным, а не с полифункциональным характером действия, присущим секретируемым природным гормонам. Некоторые из этих синтетических соединений оказались во много раз более активными, чем кортизол, и действие их характеризуется более однозначными биологическими эффектами (табл. 45.5).

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Eisenstein A. B., ed., The Adrenal Cortex, Little, Brown and Company, Boston, 1967.
 Glácz E., Vacsi P., Aldosterone, Pergamon Press, New York, 1971.
 King R. J. B., Mainwaring W. I. P., Steroid-Cell Interactions, University Park Press, Baltimore, 1974.
 Kraye O., ed., Symposium on Catecholamines, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1959 (also published in: Pharmacol. Rev., 11, 241—566, 1969).
 McKerns K. W., ed., Functions of the Adrenal Cortex, 2 vols., Appleton-Century-Crofts, New York, 1968.

- Soffer L. J., Dorfman R. J., Gabrilove J. L.*, The Human Adrenal Gland, Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.
- Von Eicher O., Farah A.*, eds., The Adrenal Cortical Hormones: Their Origin, Chemistry, Physiology and Pharmacology, pt. I, Lange and Springer, Berlin, 1962.
- Von Euler U. S.*, Noradrenaline: Chemistry, Physiology, Pharmacology, and Clinical Aspects, Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Ill., 1956.
- Westphal U.*, Steroid-Protein Interactions, Springer-Verlag, New York, 1971.
- Обзорные статьи**
- Axelrod J.*, Noradrenaline: Fate and Control of Its Biosynthesis, *Science*, **173**, 598—606, 1971.
- Axelrod J.*, Relationship between Catecholamines and Other Hormones, *Recent Prog. Hormone Res.*, **31**, 1—35, 1975.
- Berlinger D. L., Dougherty T. F.*, Hepatic and Extrahepatic Regulation of Corticosteroids, *Pharmacol. Rev.*, **13**, 329—359, 1961.
- Cake M. H., Litwack G.*, The Glucocorticoid Receptor, pp. 317—390, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. III, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Denton D. A.*, Evolutionary Aspects of the Emergence of Aldosterone Secretion and Salt Appetite, *Physiol. Rev.*, **45**, 245—295, 1965.
- Dorfman A., Schüller S.*, Effects of Hormones on the Metabolism of Acid Mucopolysaccharides of Connective Tissue, *Recent Prog. Hormone Res.*, **14**, 427—456, 1958.
- Dorfman R. I.*, Biochemistry of the Adrenocortical Hormones, pp. 411—513, in H. W. Deane, subed., *Hanbuch der experimentellen Pharmakologie Ergänzungs-werk*, vol. XIV, pt. I, Springer-Verlag OHG, Berlin, 1962.
- Edelman I. S., Fanestil D. D.*, Mineralocorticoids, pp. 321—364, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Feigelson P., Beato M., Colman P., Kalimi M., Kilewich L. A., Schutz G.*, Studies on the Hepatic Glucocorticoid Receptor and on the Hormonal Modulation of Specific mRNA Levels during Enzyme Induction, *Recent Prog. Hormone Res.*, **31**, 213—242, 1975.
- Genest J., Nowaczynski W., Kuchel O., Boucher R., Royo-Ortega J. M., Constantopoulos G., Ganten D., Messerli F.*, The Adrenal Cortex and Essential Hypertension, *Recent Prog. Hormone Res.*, **32**, 377—427, 1976.
- Ganong W. F., Biglieri E. G., Mulrow P. J.*, Mechanisms Regulating Adrenocortical Secretion of Aldosterone and Glucorticoids, *Recent Prog. Hormone Res.*, **22**, 381—430, 1966.
- Lefkowitz R. J., Mukherjee C., Limbird L. E., Caron M. G., Williams L. T., Alexander R. W., Mickey J. V., Tate R.*, Regulation of Adenylate Cyclase Coupled β -Adrenergic Receptors, *Recent Progr. Hormone Res.*, **32**, 597—632, 1976.
- Leung K., Munck A.*, Peripheral Actions of Glucocorticoids, *Annu. Rev. Physiol.*, **37**, 245—272, 1975.
- Litwack G., Singer S.*, Subcellular Actions of Glucocorticoids, pp. 113—163, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. II, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Makman M. H., Nakagawa S., White A.*, Studies of the Mode of Action of Adrenal Steroids on Lymphocytes, *Recent Prog. Hormone Res.*, **23**, 195—227, 1967.
- Molinoff P. B., Axelrod J.*, Biochemistry of Catecholamines, *Annu. Rev. Biochem.*, **40**, 465—500, 1971.
- Mulrow P. G.*, The Adrenal Cortex, *Annu. Rev. Physiol.*, **34**, 409—424, 1972.
- Pohorecky L. A., Wurtman R. J.*, Adrenocortical Control of Epinephrine Synthesis, *Pharmacol. Rev.*, **23**, 1—35, 1971.
- Robinson G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W.*, The Catecholamines, pp. 81—111, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. II, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Thorn G. W.*, ed., Symposium on the Adrenal Cortex, *Am. J. Med.*, **53**, 529—700, 1972.

Глава 46

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Инсулин. Глюкагон.

Другие гормоны поджелудочной железы

Синтез и секреция *инсулина* островковыми клетками В-типа и *глюкагона* клетками А-типа позволяют рассматривать поджелудочную железу как эндокринный орган и определяют ее вклад в регуляцию метаболизма углеводов (гл. 15). Недавно было установлено, что поджелудочная железа продуцирует еще два гормона. *Соматостатин*, первоначально идентифицированный в гипоталамусе как регуляторный гормон, тормозящий секрецию аденогипофизарного соматотропина (гл. 41 и 48), был выделен из ткани поджелудочной железы. С помощью метода флуоресцирующих антител показано, что соматостатин находится в островковых клетках D-типа.

Четвертый гормон, первоначально идентифицированный как примесь в высокоочищенном курином инсулине, был назван *птичьим* (avian) *панкреатическим полипептидом* (APP); полипептид, сходный по размеру и биологическим свойствам, был найден также в поджелудочной железе различных млекопитающих, включая человека. С помощью иммуноцитохимического метода показано, что этот гормон локализован в цитоплазматических гранулах F-клеток, находящихся как в островковой, так и в ацинозной ткани поджелудочной железы.

В данной главе рассматриваются данные о химии панкреатических гормонов, современные представления об их биосинтезе и секреции, их биологические функции и взаимоотношения, а также полученная к настоящему времени информация о механизме их действия. Некоторые вопросы, касающиеся функции соматостатина, приведены в гл. 41 и 48; взаимоотношения соматостатина с инсулином и глюкагоном рассматриваются в данной главе; основное внимание в ней сосредоточено на инсулине, глюкагоне и на панкреатическом полипептиде (см. выше); название последнего не является специфическим, поскольку другие панкреатические гормоны также являются полипептидами.

46.1. Инсулин

Инсулин был открыт как фактор из поджелудочной железы, который может уменьшать гипергликемию у собак с удаленной поджелудочной железой и у человека при диабете. Гипогликемическое действие инсулина является, однако, лишь одним из вызываемых им физиологических эффектов. Инсулиноподобный материал, обнаруживаемый с помощью иммунохимического метода в экстрактах слизистой желудка свиньи, является, по-видимому, инсулином и его предшественником, проинсулином (см. ниже). Эти данные представляют интерес с точки зрения эмбриологии и эволюции, поскольку слизистая оболочка верхней части пищеварительного тракта имеет общее происхождение с эндокринными клетками поджелудочной железы. Следует добавить, что глюкагон (см. ниже), гастрин (гл. 34) и соматостатин (гл. 48) были обнаружены как в клетках островков поджелудочной железы, так и в верхней части пищеварительного тракта.

46.1.1. Химия инсулина

Инсулин является небольшим глобулярным белком (M 5700) с известной последовательностью аминокислот и установленной пространственной структурой. Гормон содержит относительно большое число остатков гидрофобных аминокислот (рис. 46.1); в растворе он легко ассоциирует, образуя изологичные димеры, а в определенных условиях и более крупные олигомеры.

46.1.2. Синтез инсулина в островковых клетках

Проинсулин, который синтезируется в островковых клетках, является предшественником инсулина; он образован одной полипептидной цепью, содержащей от 78 до 86 аминокислотных остатков (в зависимости от вида животного). В секреторных гранулах в результате отщепления *С-пептида*, содержащего в проинсулине быка 30 аминокислотных остатков, образуется двухцепочечная структура инсулина, в состав которой входит 51 аминокислотный остаток. Три дисульфидные связи проинсулина остаются незатронутыми при превращении; две из них образуют ковалентные мостики между А- и В-цепями инсулина (рис. 46.1).

Проинсулины различных видов отличаются по величине; они содержат от 78 (собака) до 86 (человек, лошадь, крыса) аминокислотных остатков. Эти различия связаны только с размерами полипептидного фрагмента, который находится в проинсулине между С-концом В-цепи и N-концом А-цепи инсулина. Все известные проинсулины млекопитающих имеют по два остатка основных аминокислот на каждом из концов соединяющего фрагмента

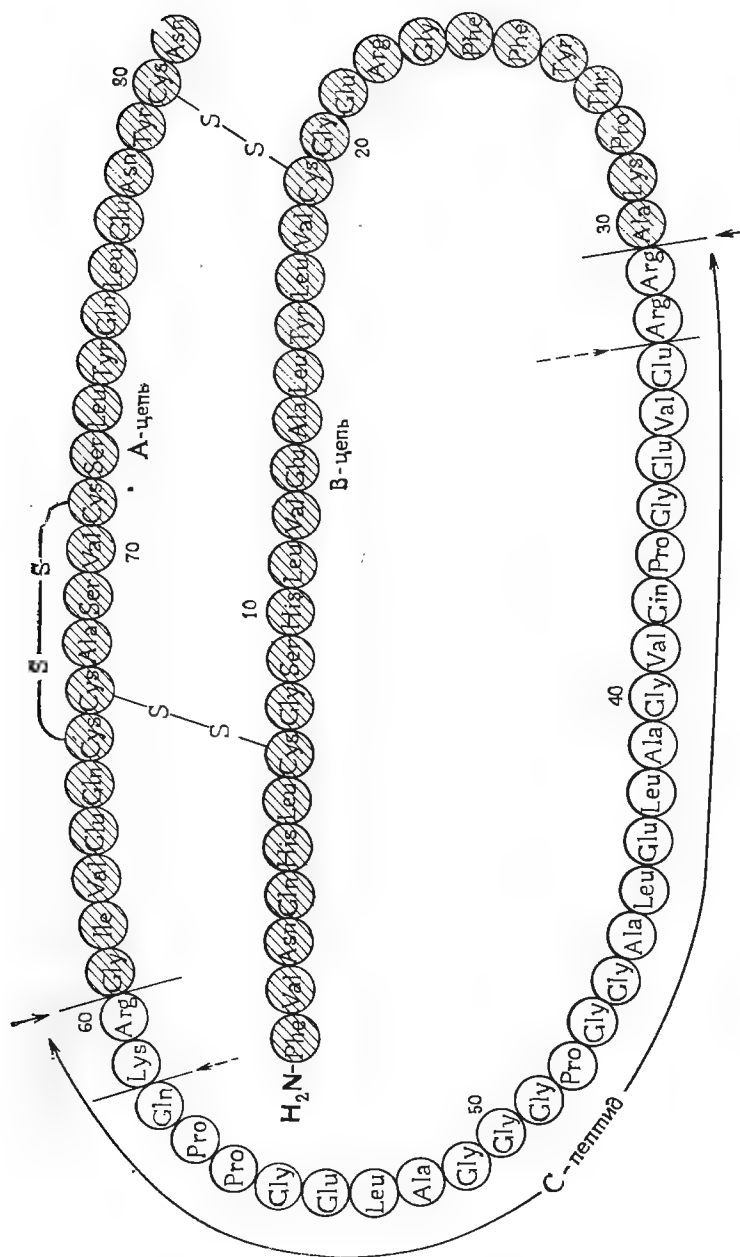


Рис. 46.1. Структура проинсулина быка. Собственно инсулин показан затемненными кружками. Сплошными стрелками показаны места первичной протеолитической атаки при превращении проинсулина в инсулин, при котором удаляется пептидный сегмент (называемый С-пептидом), содержащий 30 аминокислотных остатков (31—60). При последующем протеолитическом удалении пар основных аминокислот, находящихся на обоих концах С-пептида; это показано пунктирными стрелками. Дальнейшее расщепление С-пептида катализируется протеназой, обладающей химотрипсиноподобной активностью.

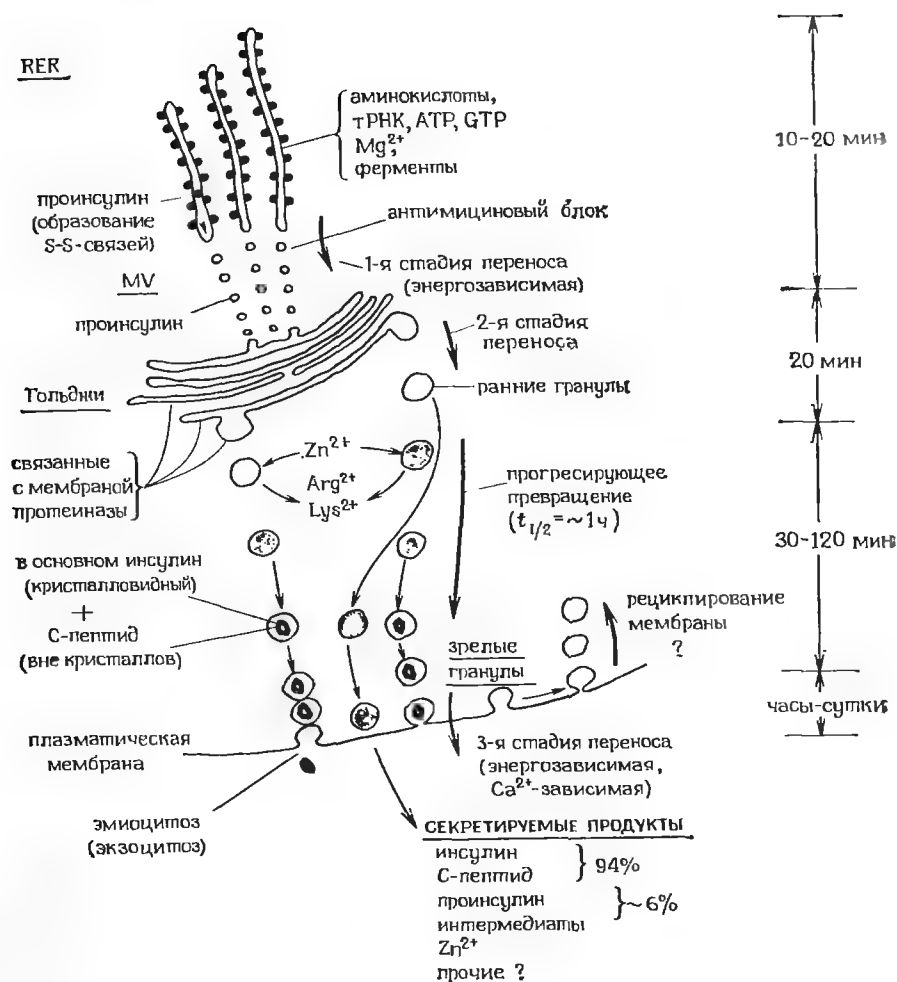


Рис. 46.2. Общая схема процесса биосинтеза инсулина в панкреатических В-клетках. Шкала времени в правой части рисунка показывает продолжительность основных стадий биосинтеза. RER — шероховатый эндоплазматический ретикулум; MV — микропузырьки. Предполагается, что проинсулин синтезируется в RER, продолжительность периода времени, в течение которого из проинсулина образуется проинсулин, не установлена. [Steiner D. F., Kemmler W., Tager H. S., Rubinstein A. H., Lernmark A., Zühlke H., Proteases and Biological Control, Cold Spring Harbor Conf. Cell Prolif., 2, 537 (1975).]

(С-пептида); эти пары остатков служат связями между С-пептидом и инсулиновыми цепями в проинсулине. Наблюдаются значительно большие межвидовые вариации первичных структур физиологически, по-видимому, несущественных С-пептидов, чем соответствующих инсулинов. С-пептид остается в секреторных гранулах вместе с инсулином и секретируется примерно в эквимольных количествах с гормоном.

Продукт трансляции проинсулиновой мРНК в бесклеточных белоксинтезирующих системах является полипептидом с молекулярной массой 11 500, называемым *препроинсулином*; в области N-конца он имеет на 23 аминокислотных остатка больше, чем проинсулин. Последовательность и локализация клеточных процессов при синтезе инсулина в поджелудочной железе сходны с теми, которые были описаны выше для препро-, про- и паратгормона (гл. 42). Это проиллюстрировано на рис. 46.2.

Синтез препро- и проинсулина происходит в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме (гл. 26); свертывание молекулы, сопровождающееся образованием дисульфидных связей, происходит, вероятно, вскоре после синтеза. Синтезированный полипептид переносится затем (в результате энергозависимого процесса) из пузырьков шероховатого эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи, где происходят начальные стадии превращения предшественника в инсулин. Главными ферментами, необходимыми для протеолитического расщепления, приводящего к образованию инсулина, являются трипсиноподобная протейназа и еще один фермент со специфичностью, подобной таковой у карбоксипептидазы В. Последний удаляет С-концевые основные остатки, «обнажающиеся» после триптического расщепления; в результате образуются модифицированный С-пептид и нативный инсулин. Гормон-содержащие гранулы формируются путем окружения части содержимого аппарата Гольджи мембранами, образующимися из пластинок Гольджи. Эти гранулы перемещаются затем в цитозоль, где происходит завершение расщепления проинсулина до инсулина.

46.1.3. Секреция продуктов островковых клеток

Как указывалось выше, инсулин и С-пептид секретируются в примерно эквимольных количествах; оба они попадают в кровь человека. Секреторный процесс сходен в общих чертах с другими типами секреции (разд. 34.5). Интересно отметить, что в железистых клетках, в том числе в островковых клетках поджелудочной железы, в исключительно большом количестве находится растворимый миозин (разд. 36.1.4.3). На участие микротрубочек в секреции инсулина указывают наблюдения, показавшие, что у животных, получавших глюкозу, которая влияет на секрецию инсулина (см. ниже), доля полимеризованной формы микротрубочек

значительно преобладает над долей деполимеризованной формы (разд. 11.3.3.7).

Секреция инсулина и С-пептида происходит на поверхности плазматической мембраны путем энергозависимого процесса (*эмизитоз* или *экзоцитоз*), в результате которого содержимое гранул освобождается на клеточной поверхности. В нормальной сыворотке обнаруживается небольшое количество проинсулина; содержание его (а также инсулина) значительно повышено у лиц с аденомой панкреатических В-клеток.

46.1.3.1. Регуляция секреции инсулина

Скорость секреции инсулина зависит от концентрации глюкозы в крови. При повышении содержания глюкозы в крови секреция инсулина увеличивается, а при снижении концентрации глюкозы в крови образование инсулина поджелудочной железой уменьшается. При добавлении глюкозы *in vitro* к изолированным островковым клеткам в них стимулируется синтез инсулина. С помощью этой модельной системы удалось показать, что глюкоза оказывает действие в условиях, при которых используется ранее синтезированная мРНК, т. е. глюкоза проявляет **посттранскрипционный эффект**.

Некоторые гормоны и другие агенты, например глюкагон (см. ниже), секретин и холецистокинин (гл. 34), соматотропин (гл. 48) и простагландин E_1 (гл. 19), которые повышают аденилатциклазную активность островковых клеток, усиливают секрецию инсулина. Активация циклазы этими агентами может увеличивать также индуцируемую глюкозой секрецию инсулина. Однако сАМР не является необходимым медиатором стимулирующего действия глюкозы на секрецию инсулина.

Механизм регуляторного влияния глюкозы на секрецию инсулина весьма сложен. Секреторная реакция на глюкозу является Ca^{2+} -зависимой. Ca^{2+} поступает в островковые клетки вместе с глюкозой; концентрация последней быстро уравнивается по обеим сторонам мембраны островковых клеток; в этих клетках глюкоза фосфорилируется в глюкозо-6-фосфат (разд. 14.3.1.1) в ходе реакции, катализируемой глюкокиназой (фермент характеризуется высоким сродством к глюкозе); далее происходит значительное ускорение гликолиза. Наблюдается приблизительно пропорциональная зависимость между скоростью гликолиза, суммарным поглощением Ca^{2+} и скоростью синтеза инсулина. С другой стороны, голодание, сопровождающееся понижением концентрации глюкозы в крови, приводит к торможению метаболизма островковых клеток и их способности синтезировать инсулин. В обоих случаях скорости поглощения Ca^{2+} и секреции инсулина, по-видимому, наиболее тесно сопряжены с активностью фосфофруктокиназы в

островковых клетках. Таким образом, изменение секреции инсулина в зависимости от концентрации глюкозы в крови является следствием влияния интенсивности гликолиза в В-клетках на скорость транспорта Ca^{2+} через плазматические мембраны клеток.

В то время как скорость секреции инсулина является Ca^{2+} -зависимой, скорость синтеза гормона не зависит от Ca^{2+} . Известно также, что лекарственные вещества, стимулирующие секрецию инсулина, (разд. 46.1.4.4), не увеличивают синтез гормона.

При исследовании секреции инсулина препаратами изолированных островков, перфузируемой поджелудочной железой, а также интактным организмом установлено, что процесс секреции является двухфазным: он характеризуется короткой начальной вспышкой секреции и последующим продолжительным медленным ее повышением. Было высказано предположение, что небольшая секреция, происходящая в течение первой фазы, обусловлена освобождением запасенного инсулина, в то время как в течение второй фазы секретируется в основном вновь синтезируемый инсулин (в эксперименте вторая фаза секреции частично тормозится ингибиторами белкового синтеза).

Ряд других важных физиологических стимулов увеличивает секрецию инсулина. Глюкагон (см. ниже), второй гормон поджелудочной железы, усиливает секрецию путем активации аденилатциклазы мембран В-клеток поджелудочной железы. Секреция инсулина значительно увеличивается также при богатой белками пище и внутривенном введении некоторых аминокислот, особенно L-аргинина и L-лейцина. При введении последнего увеличение секреции выражено слабее. Введение аргинина, следовательно, может быть использовано для тестирования способности поджелудочной железы секретировать инсулин. Соматотропин (гормон роста) является еще одним агентом, стимулирующим секрецию инсулина; его освобождение из гипофиза стимулируется при белковом питании, а также при введении аргинина или лейцина. Таким образом, субстраты, необходимые для синтеза белка, увеличивают освобождение гормонов, участвующих в регуляции белкового синтеза.

46.1.4. Действие инсулина

Исторически влияние инсулина на метаболизм углеводов привлекало наибольшее внимание. Этот гормон получил даже название *гипогликемического фактора*; инсулин, однако, влияет также на скорости ряда других процессов, не связанных с утилизацией глюкозы (см. ниже). Главными мишенями инсулина являются клетки мышц, печени и жировой ткани. Кроме того, инсулин оказывает влияние на ряд других клеток, например фибробласты и лимфоциты, и может также синергично с другими гормонами действовать на некоторые ткани (например, синергично с пролактином (гл. 48) он действует на ткань молочной железы).

Рецепторы инсулина локализованы на поверхности клеток-мишеней; гормон проявляет свое действие, не проникая в клетку. Хотя в опытах *in vitro* показано, что специфические инсулинсвязывающие участки имеются в ядрах клеток печени крысы, вопрос о значении потенциальных внутриклеточных участков связывания инсулина требует дополнительных исследований.

Добавление инсулина *in vitro* к клеткам-мишеням приводит к быстрому увеличению числа микроворсинок на поверхности клетки. Это происходит параллельно с увеличением поглощения клетками метаболитов, например уридина, лейцина и глюкозы. Такое действие инсулина становится наиболее заметным, когда величина клеточной поверхности оказывается лимитирующим фактором метаболизма, например в том случае, когда происходит слияние клеток.

Связывание инсулина со своими рецепторами характеризуется отрицательной кооперативностью, т. е. сродство рецепторов оказывается непостоянным, оно уменьшается с увеличением доли «занятых» рецепторов. Это явление обусловлено отчасти взаимодействием по типу «бок о бок» между самими рецепторами. Связывание инсулина с рецепторами клеток жировой ткани, печени, мышцы и лимфоидной ткани характеризуется феноменом насыщения, оно зависит от температуры и стереохимически высокоспецифично. Сродство проинсулина к мембранам жировых клеток в 20 раз меньше, чем инсулина, что согласуется со значительно меньшей биологической активностью прогормона.

Рецептор инсулина в мембранах печеночных и жировых клеток является, по-видимому, гликопротеидом (M 300 000), с которым ассоциированы липиды; последние влияют на доступность связывающих участков для гормона. Так, после обработки жировых клеток нейраминидазой происходит селективная утрата способности клеток к ответной реакции на инсулин; при этом транспорт глюкозы и липолитическое действие различных гормонов, например адреналина (разд. 45.1.1.3), изменяются незначительно. Если же клетки предварительно обработать фосфолипазами А или С, то наблюдается увеличение способности связывать инсулин. Трипсинизация жировых клеток разрушает инсулиновые рецепторы.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что конформация молекулы инсулина имеет решающее значение для образования инсулин-рецепторного комплекса. Связывающаяся с рецептором зона инсулина включает многие гидрофобные аминокислотные остатки В-цепи гормона, и, как полагают, связывание с рецептором осуществляется в результате гидрофобных взаимодействий и образования специфических водородных связей.

Микронитчатые компоненты трансмембранной цитоскелетной структуры (разд. 11.3.1) клеток-мишеней инсулина модулируют, по-видимому, связывание гормона, изменяя доступность рецептор-

ных участков. Это напоминает ту функцию рассматриваемых микронитчатых структур, которую они выполняют в образовании «шапочек» на поверхности лимфоцитов (гл. 32). Аутоантитела к локализованным на клеточной поверхности рецепторам инсулина были обнаружены в крови некоторых пациентов с крайне высокой резистентностью к действию вводимого инсулина. Эти аутоантитела тормозят связывание инсулина с его рецепторами.

Связывание инсулина с клетками-мишенями приводит к процессам, которые увеличивают скорость синтеза и накопления белков, а также веществ, являющихся резервуаром энергии, а именно гликогена и липидов. Стимулирование инсулином синтеза макромолекул не связано с его влиянием на утилизацию глюкозы. Практически все клетки нуждаются в инсулине для осуществления транслокации предшественников запасаемых резервных веществ из внеклеточного во внутриклеточный компартмент; следует, однако, отметить, что поглощение глюкозы клетками мозга не изменяется при недостатке инсулина (разд. 37.3.1).

В результате стимулирования связанной с мембраной сАМР-фосфодиэстеразы (которая снижает внутриклеточную [сАМР]) и, возможно, также с помощью других механизмов инсулин способен тормозить обычную ответную реакцию клеток на гормоны, действие которых связано с образованием сАМР.

В табл. 46.1 приведены некоторые метаболические эффекты инсулина, наблюдаемые на интактном организме.

Таблица 46.1

Изменения некоторых метаболических процессов в интактном организме при избытке или недостатке инсулина

Метаболический процесс	Избыток инсулина ^а	Недостаток инсулина ^а
Липогенез	↑	↓
Синтез белка	↑	↓
Синтез гликогена	↑	↓
Кетогенез (за счет жирных кислот)	↓	↑
Глюконеогенез (за счет аминокислот)	↓	↑
Гликогенолиз	↓	↑
Липолиз	↓	↑

^а ↑ скорость процесса увеличена; ↓ скорость процесса уменьшена.

46.1.4.1. Влияние на метаболизм углеводов

Влияние инсулина на метаболизм углеводов уже обсуждалось выше (гл. 15). Гипергликемия и глюкозурия, наблюдаемые при недостаточной секреции инсулина, связаны с влиянием гормона на транспорт глюкозы и ее использование тканями. Характер действия инсулина позволяет понять многообразие эффектов действия инсулина, рассматриваемых ниже.

Как обсуждалось выше, инсулин ускоряет поступление ряда сахаров, особенно глюкозы, в клетки, где последняя быстро фосфорилируется. В результате происходят снижение концентрации глюкозы в крови и увеличение образования внутриклеточных гексофосфатов и образующихся из них продуктов, в том числе гликогена и продуктов гликолиза.

Инсулин оказывает также влияние на внутриклеточную утилизацию глюкозы (независимо от его влияния на транспорт глюкозы). Так, после введения инсулина активность специфической глюкокиназы печени повышается, а добавление инсулина *in vitro* к диафрагме крысы увеличивает в два раза активность гликогенсинтазы. Инсулин стимулирует активность фосфатазы гликогенсинтазы D, катализирующей превращение синтазы D в синтазу I; в результате обеспечивается образование гликогена в условиях повышенной внутриклеточной концентрации глюкозо-6-фосфата (гл. 15). В то же время инсулин может тормозить глюконеогенез, оказывая тормозящее действие на ферменты, участвующие в синтезе глюкозы из пирувата (гл. 15).

Причины рассмотренных выше различных видов внутриклеточного действия инсулина неизвестны. Поскольку предполагается, что гормон вряд ли проникает в клетку, наблюдаемые эффекты являются, возможно, следствием каскада процессов, описанных ранее для других полипептидных гормонов (гл. 41), начинающихся после связывания с плазматической мембраной клеток-мишеней, а также модуляции внутриклеточной концентрации cAMP.

46.1.4.2. Влияние на синтез белков и нуклеиновых кислот

Введение инсулина быстро увеличивает включение аминокислот в белки в печени и большинстве других тканей. Этот эффект можно наблюдать в опытах *in vitro* на диафрагме крысы в отсутствие глюкозы в среде. Транспорт аминокислот из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство усиливается, одновременно увеличивается скорость синтеза мембранных белков (или белков, которые функционируют в процессах транспорта). Это действие инсулина блокируется ингибиторами синтеза белка. Сообщалось также об увеличении под действием инсулина сродства аминокислот к переносчикам аппарата мембранного транспорта.

Вторым путем действия инсулина на синтез белка является, по-видимому, стимулирование инициации синтеза пептидных цепей; это проявляется в увеличении способности рибосом транслировать мРНК. Кроме того, предполагается, что инсулин ускоряет синтез РНК и ДНК, поскольку он стимулирует пролиферацию клеток и является необходимым для роста и дифференцировки. Можно привести два примера, относящихся к последнему типу действия. Инсулин проявляет стимулирующее действие при превращениях шероховатого эндоплазматического ретикулума в эксклантатах молочной железы мыши в секреторных клетках, которые продуцируют белки молока. Далее, в лимфоидных клетках, которые в результате стимуляции митогенетическими агентами претерпевают бластогенез, еще до наступления изменений, характерных для клеточной пролиферации, в частности до ускорения синтеза ДНК, происходит драматическое увеличение количества специфических к инсулину рецепторов в мембране клеточной поверхности.

46.1.4.3. Влияние на метаболизм липидов

Инсулин стимулирует липогенез из углеводов в печени и внепеченочных тканях *in vivo* и в жировой ткани *in vitro*. В печени инсулин увеличивает синтез липопротеидов низкой плотности (разд. 17.3). Переход углерода глюкозы в состав жирных кислот и триацилглицеринов в жировой ткани *in vitro* в присутствии инсулина сопровождается торможением освобождения жирных кислот из ткани и увеличением общего содержания липидов. Образование триацилглицеринов способствует стимулирующее действие инсулина на фермент ацил(жирная кислота)-СоА-лигазу (гл. 17). Тормозящее действие инсулина на липолиз (антилиполитическое действие) обусловлено отчасти уменьшением внутриклеточной концентрации cAMP.

В опытах *in vitro* добавление инсулина к жировой ткани увеличивает также синтез фосфоглицеридов. Этот эффект инсулина проявляется и при отсутствии в среде глюкозы.

Введение инсулина стимулирует перенос Na^+ , K^+ и P_i в клетки; этот эффект также не связан с утилизацией глюкозы. Стимулирование инсулином метаболизма глюкозы в жировых клетках сильно зависит от Na^+ . Гормон может либо демаскировать латентные Na^+ -насосы клеточной мембраны (гл. 11), либо стимулировать синтез переносчика глюкозы через мембрану, либо активировать его; для акцептирования глюкозы переносчик нуждается в Na^+ .

46.1.4.4. Инсулиновая недостаточность

Инсулиновая недостаточность приводит к *сахарному диабету (diabetes mellitus)*. В связи с нарушением процессов утилизации глюкозы возрастает потребность в других источниках энергии;

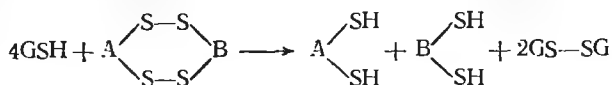
это усиливает метаболизм липидов и белков. Наблюдается повышение глюконеогенеза из белков и увеличение экскреции азота с мочой; ткани тела атрофируются. Синтез белка снижается; работы из тканей диабетических животных характеризуются уменьшенной способностью включать аминокислоты в рибосомальные белки. В отсутствие адекватного количества инсулина большая часть глюкозы, образующейся в результате глюконеогенеза, экскретируется с мочой. В тканях снижается количество пирувата, являющегося одним из источников ацетил-СоА, большее количество последнего образуется за счет липидов. Интенсивная мобилизация липидов из запасных депо организма приводит к липемии и может вызвать жировое перерождение печени. Кроме того, увеличивается образование кетонových тел; если скорость их образования превысит скорость утилизации, то возникает состояние кетоза. Биохимические последствия диабета и пути возможных воздействий обсуждались выше (разд. 15.6.2 и 17.10.4).

Недостаточная продукция инсулина. Она обусловлена дегенерацией островковой ткани поджелудочной железы в результате либо первичного повреждения самой железы, либо вследствие постоянной гиперсекреции инсулина, вызванной продолжительной гипергликемией. Поскольку секреция инсулина поджелудочной железой зависит от уровня глюкозы в крови (разд. 46.1.3), факторы, повышающие концентрацию глюкозы, увеличивают секрецию инсулина. Гипергликемическое состояние может возникать в результате усиления глюконеогенеза, обусловленного избыточной секрецией аденогипофизарного адренотропного гормона (разд. 48.3.2.3) или кортикостероидов (разд. 45.2.6), продуцируемых опухолью надпочечников. Гипофизарный соматотропин (гл. 48) также повышает уровень глюкозы в крови, и если секреция этого гормона увеличена или его вводят пациенту в течение продолжительного времени, то может наступить вторичная деструкция В-клеток островков поджелудочной железы. Рассмотренные взаимоотношения позволяют объяснить снижение тяжести панкреатического диабета, наблюдаемое у экспериментальных животных и у человека после адrenaлэктомии (гл. 45) или гипофизэктомии (гл. 48).

Ускоренное разрушение инсулина. Активность инсулина быстро утрачивается в результате протеолиза, поэтому препараты инсулина необходимо вводить парентерально. В то время как отщепление С-концевого остатка аланина В-цепи бычьего инсулина карбоксипептидазой не влияет существенно на биологическую активность гормона, отщепление С-концевого остатка аспарагина А-цепи приводит к полной утрате активности. Гидролиз трипсином только одной или двух пептидных связей приводит к значительному снижению биологической активности. Последние сообщения об эффек-

тивности перорального введения инсулина в составе липосом или везикул открывают перспективы использования этого пути.

Период полураспада инъектированного человеку инсулина составляет примерно только 40 мин, поскольку в печени и (в меньшей степени) в других тканях под действием ферментов происходит инактивация инсулина. В этом процессе участвуют, по-видимому, два фермента. *Глутатион-инсулин* — *трансгидрогеназа* каталазирует расщепление дисульфидных связей инсулина в результате тиол-дисульфидного обмена с восстановленным глутатионом, что приводит к расщеплению инсулина на А- и В-цепи:



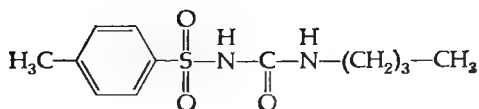
Свободные А- и В-цепи подвергаются затем действию протеиназы, называемой *инсулиназой*. Последняя не способна гидролизовать интактный инсулин; помимо цепей инсулина она гидролизует также некоторые другие полипептиды.

Антагонисты и ингибиторы инсулина. Два типа антагонистов инсулина могут иметь значение при функциональной инсулиновой недостаточности; антагонисты одного из этих типов образуются в результате инсулиновой терапии. У пациентов-диабетиков, ранее получавших препараты коммерческого инсулина (выделенного из поджелудочной железы животных), в β - и γ -глобулиновых фракциях белков плазмы могут появиться непреципитирующие антитела, связывающие инсулин. Именно этим объясняется замедление разрушения введенного внутривенно инсулина и более слабая ответная реакция на введенную дозу инсулина (по сравнению с нормой) у некоторых пациентов-диабетиков. Антигенная активность инсулина объясняет также резистентность к бычьему или свиному гормонам, которая может развиваться при продолжительном лечении. Это нежелательное явление можно обычно преодолеть, продолжая лечение инсулином другого вида животного. Один или несколько полипептидов плазмы человека обладают значительной инсулиноподобной активностью, которая не ингибируется антителами к инсулину; ее называют «неподавляемой инсулиноподобной активностью»; этот вопрос рассматривается в гл. 48.

Антагонист инсулина другого типа обнаружен в β_1 -липопротеидной фракции (разд. 17.3) плазмы как здоровых, так и страдающих диабетом людей. Этот антагонист уменьшает эффективность как экзогенного, так и эндогенного инсулина; возможно, в его состав входят антитела к инсулиновым рецепторам.

Некоторые производные сульфонамидов, особенно производные сульфонилмочевины, например 1-бутил-3-*n*-толилсульфонилмочеви-

на



были использованы в ряде случаев в качестве пероральных терапевтических средств при диабете у взрослых. Активность этих соединений обусловлена, по-видимому, их свойством увеличивать освобождение инсулина поджелудочной железой.

46.1.4.5. Гиперинсулинизм

Чрезмерная продукция и секреция инсулина опухолью островковых клеток приводит к гиперинсулинизму. При этом состоянии возникает гипогликемия, обусловленная не только увеличением потребления глюкозы тканями, чувствительными к инсулину, и уменьшением образования глюкозы в печени, но также и снижением притока к печени субстратов, необходимых для глюконеогенеза, например, снижением притока аминокислот. Быстрое снижение уровня глюкозы в крови приводит к активации автономной нервной системы и выделению адреналина. У человека наблюдаются потливость, подергивания, дрожь, беспокойство, слабость, ощущение усталости и голода. Если гипогликемия оказывается продолжительной, то уменьшение поступления глюкозы в мозг приводит к различным неврологическим нарушениям как в двигательной, так и в чувствительной сферах. При частых и продолжительных состояниях гипогликемии могут наблюдаться выраженные нарушения психического или неврологического характера. У 25—30% пациентов, страдающих опухолью островковых клеток, в семейном анамнезе отмечено заболевание диабетом.

46.2. Глюкагон

Глюкагон, секретируемый А-клетками панкреатических островков, был назван *гипергликемическим* или *гликогенолитическим фактором*, поскольку первоначально было обнаружено его свойство повышать содержание глюкозы в крови за счет ускорения гликогенолиза в печени. С помощью иммунологических методов установлено, что глюкагон имеется во всех отделах желудочно-кишечного тракта, а также в слюнных железах. После удаления поджелудочной железы около 80% иммунореактивных глюкагоноподобных веществ сохраняется в периферической крови; предполагается, что они поступают из «непанкреатических» источников.

46.2.1. Химия и секреция глюкагона

Глюкагон является одноцепочечным полипептидом, содержащим 29 аминокислотных остатков (рис. 46.3). Хотя имеются указания на то, что глюкагон, подобно инсулину и паратгормону (гл. 43), образуется из более крупного предшественника, сведения о структуре и превращениях предполагаемого предшественника (или предшественников) являются неоднозначными. Из островковой ткани поджелудочной железы ряда видов животных были выделены полипептиды более крупные, чем глюкагон, обладающие глюкагоноподобной иммунореактивностью, а в ряде случаев также и биологической активностью.

Два полипептида, возможно, являющиеся проглюкагонами, хорошо охарактеризованы. Один из них был выделен из препарата кристаллического глюкагона; по сравнению с глюкагоном он имеет 8 дополнительных аминокислотных остатков на С-конце, т. е. всего 37 остатков. Дополнительные остатки «присоединяются» к глюкагону двумя основными аминокислотными остатками, как в проинсулине (разд. 46.1.2).

Полипептид, содержащий 78 аминокислотных остатков, выделенный из островковой ткани морского черта, под действием трипсина превращался в глюкагон. «Большой» глюкагон (M 8200), выделенный из экстрактов поджелудочной железы быка, собаки, крысы и индюка, проявлял ряд видов активности, присущих секретлируемому глюкагону (см. ниже). В этом отношении «большой» глюкагон отличается от полипептидов — предшественников инсулина и паратгормона, которые обладают очень ограниченной биологической активностью.

Секреция глюкагона поджелудочной железой усиливается Ca^{2+} и аргинином, подобно секреции инсулина (разд. 46.1.3), и тормозится глюкозой и соматостатином (которые тормозят также освобождение инсулина); эти данные учитываются при лечении диабета (см. ниже).

46.2.2. Действие глюкагона

Подобно инсулину и ряду других полипептидных гормонов, глюкагон связывается в клетках-мишенях глюкагонспецифичными рецепторными участками. Это приводит к стимуляции мембранной аденилатциклазы, увеличению внутриклеточной $[cAMP]$ и, очевидно, к активации протеинкиназ и ускорению фосфорилирования специфических белков, в том числе компонентов митохондриальных и лизосомальных мембран чувствительных клеток.

Глюкагончувствительный рецептор в плазматических мембранах клеток крысиной печени исследован весьма детально. На 1 мг мембранного белка приходится 2,6 нмоль глюкагонсвязывающих

участков; насыщение их происходит в области концентраций глюкагона 40—80 нМ. Такое сродство к глюкагону коррелирует с концентрациями гормона, при которых наблюдается максимальная стимуляция аденилатциклазы в препаратах плазматических мембран паренхиматозных клеток печени. Удаление мембранных липидов, например дигитонином или путем инкубации с фосфолипазой А, приводит к утрате глюкагонсвязывающей способности. Это позволяет предполагать, что связывающие участки имеют липопротеидную природу и что гормон связывается с ними за счет нековалентных взаимодействий. Характер температурной зависимости связывания и снижение хелатными агентами эффективности связывания гормона дают основание полагать, что на взаимодействие между гормоном и связывающим участком могут оказывать влияние дополнительные факторы.

Корреляция между снижением глюкагонсвязывающей способности и уменьшением активации аденилатциклазы после инкубации мембран печеночных клеток с фосфолипазой А, а также отмеченная выше корреляция между концентрациями гормона, необходимыми для насыщения, с одной стороны, и вызывающими максимальное стимулирование фермента — с другой, дают основание предполагать, что глюкагонсвязывающие участки непосредственно взаимодействуют с аденилатциклазной системой.

Число глюкагоновых рецепторов в жировых клетках увеличивается у животных с гипертиреозом, вызванным введением триидотирона. Это позволяет объяснить более выраженный эффект стимулирования глюкагоном образования сАМР и глицерина в жировых клетках у животных с гипертиреозом.

46.2.2.1. Влияние глюкагона на метаболизм

Ускорение глюкагоном гликогенолиза в печени является результатом увеличения активности киназы фосфорилазы (разд. 15.3.4); оно объясняет механизм гипергликемического действия гормона. Глюкагон выступает антагонистом активации гликогенсинтазы, индуцируемой при введении глюкозы и инсулина. Механизм этого действия не выяснен.

Гликогенолитический эффект глюкагона сходен с таковым адреналина. Однако в отличие от адреналина глюкагон стимулирует гликогенолиз при небольших (физиологических) концентрациях и не вызывает характерного для действия адреналина повышения кровяного давления. Глюкагон применяют в клинике при острой, а также при длительной гипогликемии.

Глюкагон стимулирует также глюконеогенез в печени; одновременно происходит увеличение образования мочевины вследствие ингибирования синтеза белка, обусловленного замедлением образования полипептидных цепей на рибосомах (гл. 26); это дает

основание полагать, что гормон оказывает действие либо на стадии элонгации, либо на стадии терминации, либо на обеих стадиях. Кроме того, глюкагон увеличивает скорость протеолиза белков в печени. Суммарным результатом этих двух независимых путей действия гормона является увеличение в печени пула аминокислот, что способствует образованию мочевины и обеспечивает необходимыми предшественниками глюконеогенез.

Действие глюкагона при ускорении глюконеогенеза осуществляется «на уровне» пируваткиназы (разд. 14.6.1). Этот фермент, а также гликогенсинтаза инактивируются при фосфорилировании. Роль пируваткиназы в регуляции глюконеогенеза рассматривалась в гл. 14.

В печени глюкагон тормозит синтез жирных кислот и холестерина из ацетата и стимулирует кетогенез; он активирует печеночную липазу. В результате происходит увеличение пула жирных кислот, освобождающихся из триацилглицеринов и подвергающихся окислению в печени, повышается содержание ацетил-СоА и ацил (жирная кислота)-СоА, усиливается кетогенез.

Глюкагон стимулирует освобождение глицерина и свободных жирных кислот из жировой ткани. Это связано с увеличением количества сАМР в результате действия гормона.

В почках глюкагон увеличивает клубочковую фильтрацию и ускоряет ток крови; этим объясняется наблюдаемое после введения гормона повышение экскреции Na^+ , Cl^- , K^+ , P_i и мочевой кислоты. Наблюдаемые эффекты не связаны с гипергликемическим действием глюкагона.

Подобно инсулину, глюкагон при продолжительном введении вызывает образование неprecипитирующих антител у экспериментальных животных.

Взаимоотношения инсулина и глюкагона (гормонов, образующихся в одном эндокринном органе), противоположным образом влияющих на протекание ряда специфических процессов, напоминают подобные взаимоотношения между двумя гормонами парашитовидных желез, а именно между паратгормоном и кальцитонином (гл. 43). Каждая пара гормонов формирует соответствующий механизм, функционирующий по типу «двойной» обратной связи; один из механизмов при участии поджелудочной железы регулирует содержание глюкозы, а другой, в котором участвуют парашитовидные железы, регулирует метаболизм кальция и фосфата.

46.3. Соматостатин

Соматостатин был первоначально выделен из гипоталамуса и охарактеризован как гормон, который оказывает тормозящее действие на секрецию аденогипофизарного соматотропина (гл. 41 и

48). В дальнейшем соматостатин, подобно ряду других гипоталамических гормонов, был обнаружен и в ряде других тканей, в первую очередь в слизистой желудка и кишечника, а также в поджелудочной железе. В последнем органе соматостатин (разд. 48.3.4.1) находится в островковых клетках, называемых D-клетками.

Имеется ряд данных, согласно которым в поджелудочной железе синтезируется более крупный полипептидный предшественник соматостатина (как и для других секретируемых этой железой полипептидов). Предполагается, что превращение предшественника в соматостатин, содержащий 14 аминокислотных остатков, происходит в результате процесса, аналогичного тем, которые описаны для других полипептидных предшественников гормонов (рис. 46.2 и гл. 43).

Аденогипофизарный соматотропин стимулирует секрецию инсулина и глюкагона (гл. 48), в то время как соматостатин является мощным ингибитором освобождения этих панкреатических гормонов. Тормозящее действие соматостатина на секрецию гастрина и секретина уже отмечалось выше (гл. 34). Торможение освобождения различных гормонов соматостатином связано, как полагают, с его блокирующим действием на вход Ca^{2+} в чувствительные к гормону клетки. Роль Ca^{2+} в секреторных процессах вообще (гл. 34) и в освобождении гормонов (гл. 45), в том числе инсулина (разд. 46.1.3), рассматривалась выше.

Поскольку инсулин и глюкагон оказывают противоположное действие на метаболизм углеводов (см. выше), значительный интерес представляет вопрос о возможной роли соматостатина в модулировании действия этих гормонов. Исследования, проведенные на животных с диабетом, показали, что в результате торможения соматостатином секреции глюкагона уменьшаются скорости гликогенолиза и глюконеогенеза. Снижение образования глюкозы позволяет осуществлять регуляцию диабетического состояния, используя меньшие дозы инсулина. Предварительные исследования показывают, что соматостатин, оказывая антигипергликемическое действие (путем торможения секреции глюкагона), может уменьшать потребность в инсулине у пациентов, страдающих диабетом.

Механизм возможного модулирования *in situ* секреции поджелудочной железой глюкагона и(или) инсулина соматостатином, находящимся в D-клетках островков, в настоящее время не выяснен.

46.4. Панкреатический полипептид

Полипептид, содержащий 36 аминокислот, был первоначально выделен из поджелудочной железы кур и назван *птичьим панкреатическим полипептидом*. Этот пептид в настоящее время выделен из поджелудочной железы различных видов, в том числе человека.

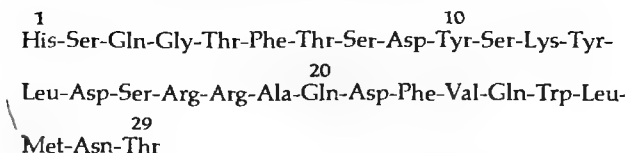


Рис. 46.3. Структура бычьего глюкагона.

Он находится в особых островковых клетках, называемых β -клетками. Содержание полипептида в поджелудочной железе примерно такое же, как глюкагона и инсулина. Хотя полипептиды различных видов несколько отличаются по структуре (имеются замены аминокислот), они гомологичны и содержат по 36 аминокислотных остатков. Различия между полипептидами млекопитающих ограничиваются заменой одной или двух аминокислот; у гормонов млекопитающих и птиц в 16 положениях находятся идентичные аминокислоты. Кроме того, имеется некоторая гомология аминокислотных последовательностей панкреатического полипептида и глюкагона; это позволяет объяснить глюкагоноподобную гликогенолитическую активность панкреатического полипептида. Было показано также, что панкреатический полипептид увеличивает секрецию желудочных и панкреатических ферментов, расслабляет желчный пузырь и уменьшает перистальтику кишечника.

Радиоиммунологическое определение панкреатического полипептида в крови человека показало, что после принятия пищи, богатой белком, наблюдается быстрое значительное увеличение уровня гормона в крови. У пациентов с язвой двенадцатиперстной кишки содержание панкреатического полипептида в крови выше, чем у здоровых людей; у больных ответная реакция на прием пищи (повышение содержания гормона) не проявлялась после ваготомии; это позволяет предполагать, что действие полипептида контролируется блуждающим нервом. Секреция этого гормона тормозится соматостатином.

У некоторых пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы высокие концентрации панкреатического полипептида обнаруживаются как в опухоли, так и в плазме. Гормон не обнаруживается в опухолях, имеющих внепанкреатическое происхождение.

Очевидно, что панкреатический полипептид является новым гормоном с выраженным действием на желудочно-кишечный тракт.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Bajaj J. S.*, ed., *Insulin and Metabolism*, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1977.
- Ellenberg M., Rifkin H.*, eds., *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, McGraw-Hill Book Company, New York, 1970.
- Fritz I. B.*, ed., *Insulin Action*, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Hasselblatt A., Bruchhausen F. V.*, eds., *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 32, part 2: *Insulin*, Springer-Verlag, Heidelberg, 1975.
- Lefebvre P. J., Ungar R. H.*, eds., *Glucagon: Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications*, Pergamon Press, New York, 1972.
- Pyke D. A.*, ed., *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, vol. I, no. 3, *Diabetes and Related Disorders*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.
- Shafir E.*, ed., *Impact of Insulin on Metabolic Pathways*, Academic Press, Inc., New York, 1972.

Обзорные статьи

- Ashcroft S. J. H.*, The Control of Insulin Release by Sugars, pp. 117—139, in R. Porter and D. W. Fitzsimons, eds., *Polypeptide Hormones: Molecular and Cellular Aspects*, Ciba Found. Symp. 41, Elsevier-Excerpta Medica, New York, 1976.
- Czech M. P.*, Molecular Basis of Insulin Action, *Annu. Rev. Biochem.*, **46**, 359—384, 1977.
- Fajans S. S., Floyd J. C., Jr., Knopf R. F., Conn J. W.*, Effect of Amino Acids and Proteins on Insulin Secretion in Man, *Recent Progr. Horm. Res.*, **23**, 617—662, 1967.
- Floyd J. C., Jr., Fajans S. S., Pek S., Chance R. E.*, A Newly Recognized Pancreatic Polypeptide: Plasma Levels in Health and Disease, *Recent Progr. Horm. Res.*, **33**, 519—570, 1977.
- Gerich J. E., Charles M. A., Grodsky G. M.*, Regulation of Pancreatic Insulin and Glucagon Secretion, *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 353—388, 1976.
- Ginsberg B.*, The Insulin Receptor: Properties and Regulation, pp. 313—349, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1977.
- Lernmark A., Chan S. J., Choy R., Nathans A., Carroll R., Tager H. S., Rubenstein A. H., Swift H. H., Steiner D. F.*, Biosynthesis of Insulin and Glucagon: A View of the Current State of the Art, pp. 7—30, in R. Porter and D. W. Fitzsimons, eds., *Polypeptide Hormones: Molecular and Cellular Aspects*, Ciba Found. Symp. 41, Elsevier-Excerpta Medica, New York, 1976.
- Montague W., Howell S. L.*, The Mode of Action of Adenosine 3':5'-Cyclic Phosphate in the Regulation of Insulin Secretion, pp. 141—158, in R. Porter and D. W. Fitzsimons, eds., *Polypeptide Hormones: Molecular and Cellular Aspects*, Ciba Found. Symp. 41, Elsevier-Excerpta Medica, New York, 1976.
- Steiner D. F., Kemmler W., Tager H. S., Rubenstein A. H., Lernmark A., Zühlke H.*, Proteolytic Mechanisms in the Biosynthesis of Polypeptide Hormones, *Cold Spring Harbor Conf. Cell Prolif.*, **2**, 531—549, *Proteases and Biological Control*, 1975.
- Unger R., Raskin P., Srikant C. B., Orci L.*, Glucagon and the A Cells, *Recent Progr. Horm. Res.*, **33**, 477—517, 1977.

Глава 47

ТИМУС

Хотя функцию тимуса начали изучать более 125 лет назад, его роль и значение как эндокринной железы, влияющей на иммунологическую реактивность, были выяснены только в течение двух последних десятилетий.

В этой главе рассмотрены: 1) современные представления о тимусе как эндокринной железе; 2) природа продуктов его секреции; 3) функции секретируемых гормонов и 4) взаимоотношения тимуса с другими эндокринными железами.

47.1. Тимус как эндокринная железа

При поиске потенциальной эндокринной функции тимуса обычно используемый классический, подход, а именно хирургическое удаление железы и наблюдение за биологическими последствиями был осуществлен на различных видах животных многими исследователями. Однако, помимо случайной гибели животных, наступавшей обычно в результате инфекции, специфических последствий удаления тимуса обнаружить не удалось. Эти результаты в сочетании с данными, что размер железы максимален при рождении и начинает уменьшаться к периоду полового созревания и что в общем случае железа почти не обнаруживается в среднем и более старшем возрасте, привели к представлению, согласно которому тимус не существен для нормального функционирования организма млекопитающих. Было высказано, однако, предположение, что функция тимуса имеет значение в этиологии двух клинических синдромов, *miastenia gravis* (гл. 37) и аутоиммунного тиреоидита (гл. 42).

Исследования, проведенные практически одновременно в нескольких лабораториях в 1961—1962 гг., вновь стимулировали интерес к тимусу. Эти исследования показали, что удаление тимуса у новорожденных животных примерно через 48 ч после рождения приводит к 1) снижению скорости роста, 2) появлению симптомов атрофии, изнурения (*wasting disease*) с последующим летальным

исходом через несколько месяцев, 3) уменьшению количества лимфоидных клеток в крови и лимфатических тканях и 4) неспособности к ответным иммунологическим реакциям.

В дальнейшем в опытах на животных, у которых сразу после рождения был удален тимус, было показано, что пересадка железы либо имплантация ткани железы, заключенной в непроницаемую для клеток миллипоровую пленку, либо просто инъекция бесклеточного экстракта железы предотвращают наступление истощения и восстанавливают иммунологическую реактивность оперированных животных. Эффективность бесклеточного экстракта свидетельствовала о том, что тимус является эндокринной железой. Проведенные исследования показали, что тимус важен как для роста организма, так и для развития и поддержания иммунологической компетентности, проявляющейся в нормальном функционировании лимфоидной ткани и нормальной эффективности гуморального и клеточного иммунитета (гл. 30 и 32).

Будучи эндокринной железой, тимус выполняет по крайней мере две функции:

1) В нем вскоре после рождения животного происходит образование лимфоидных клеток, которые «экспортируются» в периферические ткани, в первую очередь в лимфатические узлы и селезенку; в этих тканях лимфоидные клетки тимуса обеспечивают появление популяции клеток, функционирующих в иммунологических реакциях.

2) Тимус осуществляет синтез и секрецию гормонов, которые влияют на скорость развития и созревания определенных популяций лимфоидных клеток.

Роль лимфоидных клеток в иммунных процессах (гл. 30 и 32) и сведения о влиянии других эндокринных желез на структуру и функцию лимфоидной ткани были рассмотрены выше (гл. 42, 44 и 45). Некоторые аспекты этих взаимоотношений обсуждаются в данной главе.

Неудачи попыток обнаружения неблагоприятных последствий удаления тимуса у взрослых животных обусловлены, вероятно, отсутствием достаточно чувствительных методов для распознавания первоначальных нарушений иммунологической реактивности, а также тем обстоятельством, что избирательные нарушения иммунных процессов происходят спустя значительное время после удаления железы. Это связано с относительно большим периодом полужизни иммунологически компетентных лимфоидных клеток.

Следует напомнить, что некоторые гормоны (гл. 34, 43, 45 и 46) синтезируются не в одной, а в двух или даже нескольких железах. В частности, гормон кальцитонин, секретируемый щитовидной и паращитовидными железами (гл. 43), был обнаружен также в тимусе. Эти три эндокринные железы, а именно тимус, щитовидная железа и паращитовидные железы имеют общее эмб-

риональное происхождение, и нарушения в структуре и функции тимуса могут сопровождаться также изменениями в развитии и активности двух других рассматриваемых желез.

47.2. Химия гормонов тимуса

Для тестирования биологической активности гормонов тимуса используют обычно либо новорожденных, либо взрослых тимусэктомированных мышей; при этом последних подвергают действию химических препаратов или рентгеновских лучей для разрушения лимфоидной ткани и подавления иммунологической реактивности. Вещества, активные в опытах с тест-животными, были получены из ткани тимуса ряда видов, включая человека, а также из плазмы человека и свиньи; свойства их приведены в табл. 47.1. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что тимус секретирует, по-видимому, несколько гормонов, каждый из которых может регулировать один или несколько иммунологических процессов. Это предположение согласуется с данными о том, что среди суммарной популяции Т- и В-лимфоидных клеток (гл. 32) имеется несколько подклассов, которые характеризуются различными иммунологическими ответными реакциями. Гормоны тимуса оказывают влияние на различные типы лимфоидных клеток, выполняющих специфические функции (рис. 47.1).

Пять первоначально охарактеризованных активных факторов, выделенных из экстракта тимуса, являются полипептидами. *Тимозин* (M 12 500) является агрегатом по крайней мере двух неидентичных субъединиц (M 2600 и 3400); он не содержит углеводов и липидов. *Гомеостатический тимусный гормон* является гликопептидом ($M \sim 2000$), он оказывает регулирующее действие на другие эндокринные железы (см. ниже). Еще два полипептида (M 5500) были названы *timoпоэтин I* и *timoпоэтин II*, пятый полипептид получил название *тимусный гуморальный фактор* (M 3200). Фрагмент тимозина теленка, названный тимозином α_1 , имеет M 3100, установлена его структура (рис. 47.2), он проявляет некоторые (однако не все) виды биологической активности нативного тимозина.

Имеются сообщения о наличии активности, подобной активности гормонов тимуса, у ряда других соединений. Некоторые из них приведены в табл. 47.1. Для нонапептида, выделенного из плазмы свиньи, установлена аминокислотная последовательность:



Белок (M 56 700) с активностью, сходной с активностью гормонов тимуса, был выделен из плазмы крови человека; этот белок, по-видимому, идентичен преальбумину плазмы (табл. 29.3).

Таблица 47.1

Свойства некоторых продуктов тимуса и двух сывороточных тимусных факторов^a

Продукт	Химическая природа	M	Свойства	Биологическая активность
Тимозин	Пептид	12 500	Относительно термостабилен; липиды, углеводы, полинуклеотиды отсутствуют	Восстановление <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> (используя в качестве модели иммунологически некомпетентных животных) способности Т-клеток к адекватным ответным реакциям; стимуляция пролиферации лимфоидных клеток и синтеза ДНК
Тимозин α_1	»	3 100	N-Конец ацетилирован; установлена последовательность: синтезирована	Активен в ряде тестов <i>in vitro</i> и в одном <i>in vivo</i> ; не активен в некоторых тестах, в которых активны тимозинсодержащие фракции
Гомеостатический тимусный гормон (HTH)	Гликопептид	~2 000	Термостабилен	Антагонист АСТН ⁶ , TSH и гонадотропинов, синергист GH (гормона роста)
Тимусный гуморальный фактор (THF)	Пептид	3 200	Термостабилен; определен аминокислотный состав	Восстановление способности Т-клеток к адекватным ответным реакциям в тестах <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>
Тимопозитины I и II	Пептиды	5 500	Относительно термостабильны; результаты определения последовательности указывают на различия трех остатков	Нарушение нервно-мышечной передачи <i>in vivo</i> ; индукция <i>in vitro</i> маркеров поверхности Т-клеток

Сывороточный тимусный фактор (FTS)	Полипептид	860	Термостабилен; определен на структуру; осуществлен синтез	Восстановление способности Т-клеток к адекватным иммунологическим ответным реакциям в тестах <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>
Тимусный фактор плазмы человека	Белок	56 700	Идентичен преальбумину сыворотки человека	То же
Лимфоцитстимулирующий гормон (LSH _h)	Полипептид	15 000	Термостабилен	Вызывает относительный лимфоцитоз; увеличивает синтез антител у новорожденных мышей
Лимфоцитстимулирующий гормон (LSH _r)	Белок	8 ⁽¹⁾ 000	Относительно термостабилен	Увеличивает синтез антител у новорожденных мышей
Тимостерин	Стероидоподобный		Свойства, характерные для неполярных молекул	Восстановление до нормы у новорожденных крыс с удаленным тимусом пониженной ответной реакции на антигены, скорости роста и содержания лимфоцитов в крови

^a Все рассматриваемые продукты выделены из тимуса (обычно тимуса теленка), за исключением сывороточных тимусных факторов, выделенных из плазмы свиньи, и белка, выделенного из плазмы крови человека.

^b Сокращенные обозначения приведены на внутренней стороне обложки книги; см. также гл. 48, в которой рассматривается действие этих гормонов.

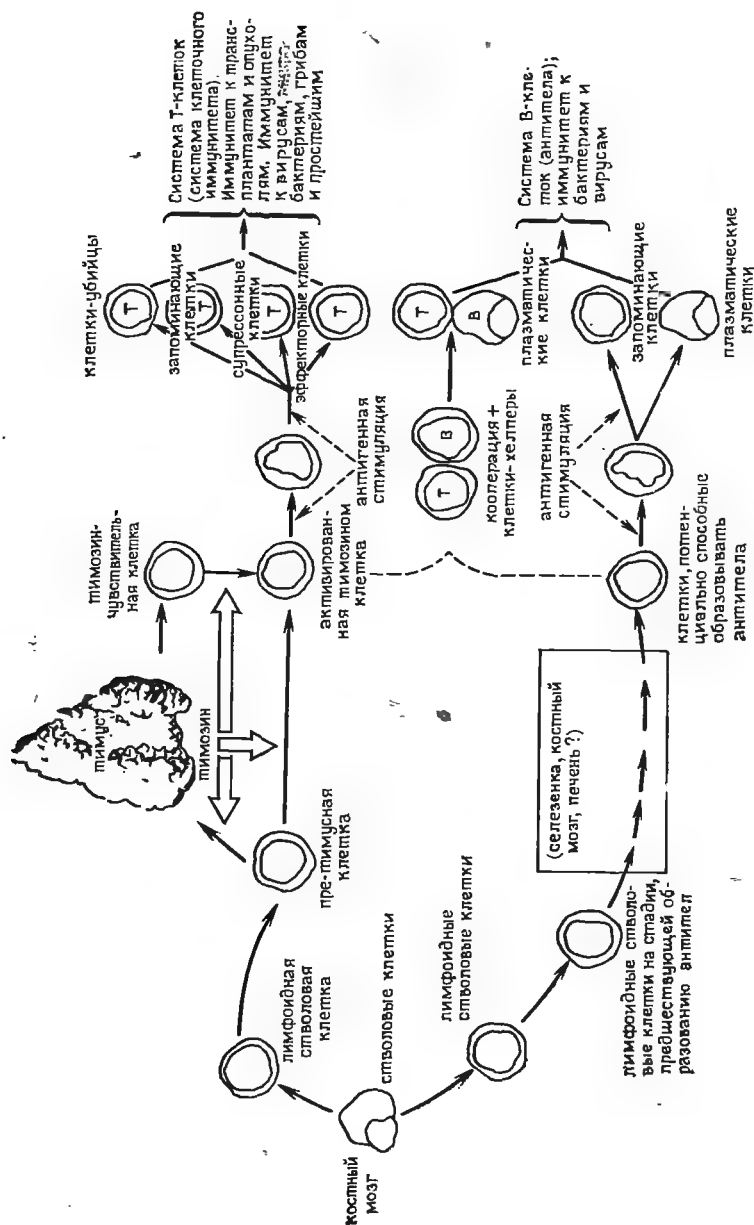


Рис. 47.1. Схема влияния тимуса и одного из его гормонов, тимозина, на процесс созревания иммунной системы. Тимозин действует на стадиях, ведущих к превращению стволовых лимфоидных клеток в иммунологически компетентные Т-клетки, образующие систему Т-клеточного иммунитета (показана справа вверху). Одна из популяций этих Т-клеток функционирует вместе с клетками, образующимися из определенных клеток костного мозга, селезенки, а также из В-клеток печени, в системе гуморального иммунитета. [Goldstein A. L., White A., Contemp. Top. Immunobiol., 2, 347 (1973).]

*Ac-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn

Рис. 47.2. Последовательность аминокислот тимозина α_1 . Звездочкой обозначена N-ацетильная группа.

Помимо рассмотренных выше пяти полипептидов из тимуса выделена биологически активная неполярная фракция, сходная по свойствам со стероидами; она получила название *тимостерина*.

Хотя гомогенность некоторых препаратов, приведенных в табл. 47.1, еще не доказана окончательно, различие физических и химических свойств этих препаратов убедительно свидетельствует о наличии семейства тимусных гормонов.

47.3. Биологические свойства фракций тимуса

Различные процессы, которые регулируются гормонами тимуса, приведены на рис. 47.1. Характер биологической активности тимозина и других рассматриваемых фракций тимуса приведен в табл. 47.1. В модельных тест-системах некоторые активные фракции тимуса ускоряют развитие и созревание клеток-предшественников, которые в зрелом состоянии функционируют как иммунологически компетентные лимфоциты. Активные препараты тимуса могут вызывать ускорение развития и созревания клеток-предшественников как у нормальных, так и у иммунологически депрессированных животных.

При некоторых заболеваниях нормальный иммунологический статус либо нарушается, либо вообще отсутствует. Это может быть обусловлено либо отсутствием тимуса при рождении, либо его неадекватным функционированием. В первом случае как клеточный, так и гуморальный иммунитет отсутствует (*врожденная комбинированная иммунная недостаточность*), поскольку нет ни исходного источника потенциально компетентных лимфоидных клеток, ни необходимого гормона. У детей с аплазией или дисплазией тимуса либо нарушается синтез гуморальных антител (при нормальном функционировании клеточного иммунитета; *агаммаглобулинемия*), либо отсутствует клеточный иммунитет (при нормальном синтезе антител; *синдром Ди Георга*). Синдром Ди Георга поддается лечению (по крайней мере частично) препаратами тимуса, насколько об этом можно судить по первым результатам, полученным при использовании тимозина. Очевидно, что при таких иммунологически депрессированных состояниях, при которых в организме имеется достаточное количество предшественников

Т-клеток, введение гормонов тимуса, усиливающих процесс созревания, может обеспечить организм достаточно большой популяцией иммунологически компетентных лимфоидных клеток.

47.4. Взаимоотношения тимуса и других эндокринных желез

Поскольку лимфоидные клетки имеют первостепенное значение для иммунитета, то гормоны (нетимусного происхождения), которые влияют на структуру и функцию лимфоидной ткани, также могут оказывать значительное влияние на иммунные процессы. Лимфоидные клетки обновляются с большой скоростью, в этом отношении они уступают только клеткам слизистой кишечника. Среди лимфоидных структур тимус характеризуется наибольшей скоростью клеточной пролиферации и обновления клеток, он очень чувствителен к гормональному влиянию. Следует также учиты-

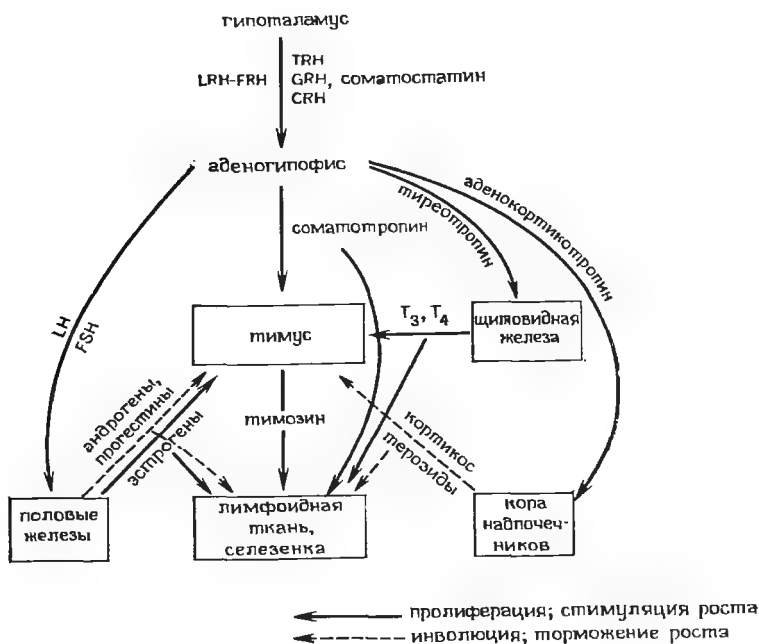


Рис. 47.3. Взаимоотношения тимуса и других эндокринных желез при регуляции структуры и функции лимфоидной ткани. TRH, GRH и CRH — гипоталамические регуляторные гормоны для TSH, GH и ACTH соответственно; Т₃ и Т₄ — трийодтиронин и тироксин соответственно. [White A., in J. Schultz, R. Lief (eds.), *Critical Factors in Cancer Immunology*, p. 286, Academic Press. Inc., 1975.]

вать, что многие негормональные вещества и различные стимулы, которые влияют на скорости синтеза и секреции одного или нескольких тимусных гормонов (мишенью которых являются лимфоидные клетки), также могут изменять иммунологический гомеостаз. Следовательно, физические и химические факторы, нервные стимулы, состояние питания и возраст, а также различные вещества, вводимые в организм или образующиеся в нем, могут влиять на гормональный баланс, изменяя скорость секреции гормонов, мишенями которых являются лимфоидные клетки. Например, скорость секреции адренокортикотропина (гл. 48), который в свою очередь регулирует секрецию кортикостероидов (гл. 45), изменяется при травме, введении гистамина, а также ряда «нефизиологических» веществ, например некоторых химиотерапевтических средств, используемых при лечении опухолей.

На рис. 47.3 приведены взаимосвязи между тимусом и другими эндокринными железами, которые оказывают влияние на структуру и функцию лимфоидной ткани. Значение этих взаимосвязей можно показать на ряде примеров. Так, введение молодым мышам сыворотки, содержащей антитела к соматотропину, вызывает функциональное выключение тимуса; нарушенные иммунологические реакции могут быть восстановлены при введении соматотропина. Далее, введение соматотропина и тироксина мышам-карликам с врожденным отсутствием тимуса и нарушенными иммунологическими функциями увеличивает продолжительность жизни животных и частично восстанавливает нарушенные ответные реакции на введение антигенов. Секреция гормонов тимуса регулируется гипоталамоаденогипофизарной системой.

Вопрос о роли гормонов тимуса в регуляции процессов, не связанных с иммунологическими функциями, еще не выяснен. При старении снижение эффективности иммунных реакций протекает параллельно с инволюцией тимуса и уменьшением содержания в крови тимусных гормонов (это было показано, в частности, для тимозина). Лежат ли в основе этих данных причинные взаимоотношения, пока еще неизвестно.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Bekku D. W., van, ed., *The Biological Activity of Thymic Hormones*, Kooyker Scientific Publications, Rotterdam, 1975.
- Greaves M. F., Owen J. J. T., Raff M. C., *T and B Lymphocytes: Origins, Properties and Roles in Immune Responses*, American Elsevier Publishing Company, New York, 1973.
- Katz D. H., *Lymphocyte Differentiation, Recognition and Regulation*, Academic Press, Inc., New York, 1977.
- Luckey T. D., *Thymic Hormones*, University Park Press, Baltimore, 1973.
- Yoffey J. M., Courtic F. C. *Lymphatics, Lymph and the Lymphomyeloid Complex*, Academic Press, Inc., New York, 1970.

Обзорные статьи

- Bach J.-H., Carnaud C.*, Thymic Factors, *Prog. Allerg.*, **21**, 418—484, 1976.
- Friedman H.*, ed., Thymus Factors in Immunity, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **249**, 5—547, 1975.
- Schulof R. S., Goldstein A. L.*, Thymosin and the Endocrine Thymus, *Adv. Intern. Med.*, **22**, 121—143, 1976.
- Trainin N.*, Thymic Hormones and the Immune Response, *Physiol. Rev.*, **54**, 272—315, 1974.
- White A.*, Integration of the Effects of Thymosin and Other Hormones in the Regulation of Host Immunological Competence, in J. Schultz and R. Lief, eds., *Critical Factors in Cancer Immunology*, pp. 273—295, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- White A., Goldstein A. L.*, The Endocrine Role of the Thymus and Its Hormone, Thymosin, in the Regulation of the Growth and Maturation of Host Immunological Competence, *Adv. Metabol. Disord.*, **8**, 359—374, 1975.

Глава 48

ГИПОФИЗ

*Нейрогипофиз. Аденогипофиз. Тиреотропин.
Адренкортикотропин. Гонадотропины.
Соматотропин. Липотропины. Половой цикл*

Гипофиз (придаток мозга) оказывает большое влияние на активность эндокринных желез организма. Термин *гипофиз* (от греческого слова, обозначающего «растущий вниз») указывает на расположение железы под мозгом. Гипофиз состоит из передней, задней и промежуточной долей; эти доли железы различаются эмбриологически, гистологически и функционально. Передняя доля, или *аденогипофиз*, имеет строение железы и богато снабжена сосудами; на ее активность влияют регуляторные гормоны гипоталамуса (разд. 41.1.2), поступающие по гипоталамо-гипофизарной портальной системе циркуляции. Задняя или *нейральная* доля, *нейрогипофиз*, тесно связана с областью гипоталамуса многочисленными нервными волокнами и железистыми элементами, образующими гипофизарную ножку. Прямые функциональные взаимоотношения между аденогипофизом и нейрогипофизом незначительны, однако продукты секреции нейрогипофиза могут усиливать функционирование аденогипофиза. Важное регуляторное воздействие на обе доли гипофиза оказывает гипоталамус (разд. 48.2).

Основные последствия гипофизэктомии обусловлены главным образом утратой аденогипофизарной функции; такие же последствия наблюдаются и при удалении только одного аденогипофиза. Удаление нейрогипофиза обычно не вызывает тяжелых последствий. В результате гипофизэктомии наблюдаются: 1) замедление роста молодых животных; у взрослых животных снижается масса тела и появляются признаки, характерные для молодых животных (в частности, это касается характера волосяного покрова); 2) атрофия половых желез у особей обоего пола; утрата вторичных половых признаков у взрослых животных; отсутствие развития половых признаков у молодых животных, бесплодие; 3) атрофия щитовидной железы с характерными для гипотиреоза нарушениями обмена (разд. 42.5); 4) атрофия коры надпочечников с соответствующими признаками недостаточности. Подобно адреналэкто-

мии (разд. 45.2.6), гипофизэктомия приводит к снижению тяжести протекания панкреатического диабета.

Гормоны гипофиза являются относительно небольшими полипептидами или небольшими белками. У некоторых из них гормональную функцию способны выполнять небольшие фрагменты молекулы (см. ниже). Кроме того, структурное сходство фрагментов различных гормонов приводит к перекрыванию их биологических свойств.

48.1. Нейрогипофиз

Нейрогипофиз млекопитающих секретирует следующие гормоны: *вазопрессин*, оказывающий прессорное и антидиуретическое действие; *окситоцин*, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры и секрецию молока; два полипептида, обладающие меланоцитстимулирующей активностью, которые названы α - и β -меланоцитстимулирующими гормонами (α - и β -меланотропины; α - и β -MSH), и *когерин*, вызывающий координированные сокращения кишечника. Когерин до настоящего времени не был обнаружен в крови (необходимая предпосылка для отнесения его к числу гормонов); он, однако, несомненно заслуживает внимания. Вазотоцин продуцируется нейрогипофизом большинства позвоночных (но не млекопитающих); он проявляется как вазопрессино-, так и окситоциноподобные активности.

48.1.1. Химия

Структура вазопрессина и окситоцина человека приведены на рис. 48.1; там же показана структура вазотоцина, который найден у большинства низших позвоночных, например у костистых рыб и амфибий.

Меланоцитстимулирующий гормон секретируется промежуточной долей гипофиза; у тех же видов, у которых эта доля отсутствует (например, у кур, морских свинок и китообразных), меланоцитстимулирующая активность обнаруживается в экстрактах аденогипофиза.

Структуры α - и β -MSH приведены на рис. 48.2. У шести рассматриваемых видов α -MSH имеет одинаковую структуру; N-концевой остаток серина ацетилирован, на C-конце молекулы находится валинамид. α -MSH содержит 13 остатков, а β -MSH у пяти из рассматриваемых видов содержит 18 остатков и имеет на N- и C-концах аспарагиновую кислоту. Последовательность и число аминокислотных остатков β -MSH рассматриваемых видов различны (рис. 48.2). Последовательность в положениях 7—13 у β -MSH обезьяны, лошади, быка, свиньи и верблюда идентична последо-

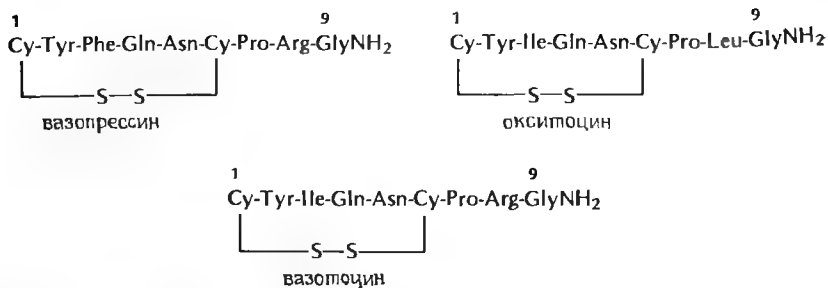


Рис. 48.1. Структуры вазопрессина и окситоцина человека и вазотоцина большинства низших позвоночных. Вазопрессины ряда других млекопитающих, например быка и овцы, имеют идентичные структуры, однако в вазопрессине свиньи в положении 8 находится лизин. В названиях вазопрессинов отражена природа остатка в положении 8; так, гормон человека, быка и овцы называют *аргинин-вазопрессин*ом, а гормон свиньи — *лизин-вазопрессин*ом. Окситоцин отличается от вазопрессина только остатками в положениях 3 и 8. В экстракте гипофиза кур имеются и аргинин-вазопрессин и аргинин-вазотоцин. У всех рассматриваемых структур на N-конце находится полуцистин, а на C-конце — глицинамид.

вательности в положениях 4—10 аденокортикотропина (АСТН; разд. 48.3.2.2). Последовательность α -MSH идентична последовательности 13 аминокислот на N-конце АСТН; отличие заключается только в том, что у α -MSH N-конец ацетилирован и пептид оканчивается валинамидной группой. Рассмотренное структурное сходство объясняет наличие меланоцитстимулирующей активности у АСТН (разд. 48.3.2.1).

Когерин — полипептид с молекулярной массой ~ 4000 . Сообщалось, что он весьма термостабилен; после нагревания при 100°C и pH 3,0 в течение 1 ч он теряет только 10% активности. Когерин не содержит гистидина, аргинина, валина и метионина; в нем имеется один остаток цистеина.

Было синтезировано большое число аналогов окситоцина, вазопрессина и MSH; исследована их биологическая активность. Показано, что для биологической активности окситоцина и вазопрессина важны: циклическая структура; цепочка, содержащая 9 остатков; остаток пролина в положении 7 и амидные группы в положениях 4 и 5. Гидроксильная группа остатка тирозина в положении 2 не является необходимой для активности; для гормонального действия важна, однако, фенильная группа. Для окситоциновой активности важно, чтобы в положении 3 находились аминокислоты с разветвленной алифатической боковой цепью. Остаток фенилаланина в положении 3 повышает сосудосуживающую активность; следует отметить, что алифатические аминокислотные остатки в положении 3 более важны для активности окситоцина, чем остаток фенилаланина в этом положении для ак-

Источник гормона	Аминокислотная последовательность
α -MSH	Обезьяна, лошадь, бык, свинья, овца, верблюд * Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-ValNH ₂
β -MSH	человек Ala-Glu-Lys-Lys-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
Обезьяна	Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Arg-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
Лошадь	Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Arg-Lys-Asp
Бык	Asp-Ser-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
Свинья	Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp
Верблюд	Asp-Gly-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp

Рис. 48.2. Аминокислотные последовательности α -MSH (шесть видов) и β -MSH (шесть видов). β -MSH пяти видов содержат только 18 аминокислотных остатков; пептидные цепи расположены таким образом, чтобы наглядно показать четыре дополнительных остатка в β -MSH человека, а также гомологию последовательностей. Замены аминокислот (по сравнению с гормоном человека) отмечены чертой под символом соответствующих остатков.

тивности вазопрессина. В положении 8 аминокислоты с алифатической боковой цепью важны для окситоциновой активности, а основные аминокислоты — для сосудосуживающей (вазопрессорной) активности. Гидролиз аминопептидазами связи, образуемой N-концевым полуцистином, приводит к полной потере активности окситоцином и вазопрессинном. Аналоги с дополнительными остатками на N-конце имеют большую продолжительность действия. При замене в положении 3 фенилаланина на треонин было достигнуто изменение соотношения прессорной и антидиуретической активностей вазопрессина (см. ниже) в пользу последней. При присоединении остатка тирозина к C-концу окситоцина образуется соединение, являющееся антагонистом гормона.

48.1.2. Биосинтез нейрогипофизарных гормонов

Нейрогипофизарные гормоны образуются из полипептидов-предшественников, называемых *нейрофизинами* (M 10 000—12 000). Последние в свою очередь образуются из белка (M 20 000), синтезируемого в супраоптических и паравентрикулярных ядрах гипоталамуса. Нейрофизины и родственные пептиды, включая нейрогипофизарные гормоны, отщепляются от более крупных предшественников в период транспорта последних по аксонам из гипоталамуса в нейрогипофиз. Два главных нейрофизина обозначают как I и II. В бычьем гипоталамусе нейрофизин I является источником окситоцина, а нейрофизин II — вазопрессина. Однако у некоторых других видов наблюдается обратное соотношение. Взаимоотношения между предшественником, собственно нейрогипофизарным гормоном и нейрофизином, вероятно, аналогичны взаимоотношениям между проинсулином, инсулином и C-пептидом (гл. 46). Отмеченное выше образование данного гипофизарного гормона из разных нейрофизинов обусловлено различиями областей гипоталамуса и секреторных клеток, в которых осуществляется синтез нейрофизинов у соответствующих видов млекопитающих.

Нейрофизины, выделенные из нейрогипофизов различных видов, образованы одной полипептидной цепью. Установлена последовательность аминокислот для обоих нейрофизинов быка и одного из нейрофизинов свиньи. Бычьи нейрофизины богаты дисульфидными связями (каждый из них имеет семь дисульфидных связей). Получены данные, свидетельствующие о том, что одна молекула нейрофизина может быть «носителем» либо одной, либо двух молекул нейрогипофизарного гормона.

Синтез вазопрессина и нейрофизина в области гипоталамуса и срединного возвышения был продемонстрирован *in vivo* и *in vitro*.

48.1.3. Секретция нейрогипофизарных гормонов

На секрецию нейрогипофизарных гормонов влияет ряд факторов: 1) действие центральной нервной системы, 2) осмотическое давление крови, 3) кортикостероиды, 4) ренин-ангиотензиновая система и 5) лекарственные вещества.

Каждый из нейрогипофизарных гормонов может, по-видимому, секретироваться избирательно. Из гипоталамуса были выделены специфические пептиды, названные меланоцит-регуляторными гормонами (табл. 41.3), одни из которых ускоряют, а другие тормозят освобождение MSH нейрогипофизом. Меланоцитингибирующий гормон (меланостатин) пролиллейцилглицинамид — мощный ингибитор освобождения MSH из нейрогипофиза, идентичен по структуре С-концевой последовательности окситоцина. Микросомальный фермент, выделенный из ножки срединного возвышения, может отщеплять меланостатин от окситоцина.

Освобождение вазопрессина стимулируется различными нейрогенными стимулами (например, обусловленными болью, травмой, эмоциями). С другой стороны, в результате активности центральной нервной системы, приводящей к избыточному образованию адреналина, происходит торможение освобождения вазопрессина.

Специфические высокочувствительные осморецепторы в ответственных за образование и секрецию вазопрессина ядрах гипоталамуса влияют на скорость секреции гормона, реагируя на очень незначительные изменения осмотического давления крови (изменения давления $\sim 2\%$ в крови, протекающей через каротидный синус). Скорость секреции уменьшается при снижении и увеличивается при повышении осмотического давления. Высказано предположение, что «рецепторы объема» или барорецепторы также влияют на освобождение вазопрессина. На основе этих данных можно объяснить, почему потеря крови является одним из наиболее сильных из числа известных стимулов, вызывающих освобождение вазопрессина.

Концентрация вазопрессина в плазме увеличивается при недостаточности коры надпочечников. Однако неясно, является ли это увеличение следствием ответной реакции механизма, контролирующего освобождение вазопрессина, на снижение концентрации кортикостероидов или следствием наблюдаемого при недостаточности коры надпочечников уменьшения объема и давления крови. Большие дозы глюкокортикоидов, вводимые при острых состояниях, связанных с недостаточностью надпочечников, могут тормозить или прекращать освобождение вазопрессина.

Введение ангиотензина (разд. 35.4) адреналэктомированным собакам вызывает увеличение концентрации вазопрессина в плазме, при этом не изменяются ни кровяное давление, ни $[Na^+]$ в плазме крови. Подобное изменение уровня вазопрессина в плазме

происходит и при введении ренина. Рецептор ангиотензина локализован в мозге в непосредственной близости от околожелудочных ядер — места синтеза вазопрессина.

48.1.4. Действие вазопрессина

Подобно другим пептидным и полипептидным гормонам (гл. 41), нейрогипофизарные гормоны связываются на клетках-мишенях со специфическими рецепторами. Последующие процессы являются результатом стимулирования мембранно-связанной аденилатциклазы.

48.1.4.1. Влияние на кровяное давление

Повышение вазопрессином кровяного давления обусловлено сужением периферических артериол и капилляров. Происходит сужение коронарных и легочных сосудов; в то же время, однако, наблюдается обусловленное повышением общего кровяного давления расширение мозговых и почечных сосудов.

48.1.4.2. Антидиуретическое действие

Вазопрессин оказывает выраженное действие на почки, повышая скорость реабсорбции воды из начальной части дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек, что приводит к увеличению в моче концентрации Na^+ , Cl^- , фосфата и общего N. На клубочковую фильтрацию вазопрессин, по-видимому, не влияет. Хотя объем мочи уменьшается, в единицу времени может экскретироваться большее количество Cl^- . У человека максимальный антидиуретический эффект вызывает столь малая доза вазопрессина, как 0,1 мкг; период полужизни гормона составляет всего около 12 мин; это обусловлено как быстрой инактивацией гормона в крови, так и экскрецией его почками.

Как указывалось выше, секреция вазопрессина увеличивается при повышении осмотического давления плазмы, например при обезвоживании или повышенном потреблении соли. Можно постулировать следующий механизм действия вазопрессина в почечных канальцах: 1) гормон-рецепторное взаимодействие и активация аденилатциклазы на поверхности клеток, противоположной просвету канальцев (базально-латеральной); 2) транслокация образовавшейся сАМР к клеточной мембране, обращенной в просвет канальца (апикальной); 3) активация связанной с этой мембраной протеиназы; 4) усиление фосфорилирования одного или более компонентов апикальной мембраны, приводящее к увеличению ее проницаемости.

Антидиуретическое действие вазопрессина у человека наблюдали в случае *несахарного диабета*. Этот клинический синдром часто

сопровождает поражения гипофиза или гипоталамуса; он характеризуется экскрецией мочи с очень низкой удельной массой (1,002—1,006) и низкой $[Cl^-]$. Ежесуточно может выводиться до 4—5 л мочи (*полиурия*); сообщалось даже о выведении в несколько раз больших количеств мочи. Пациенты потребляют соответствующее количество жидкости; они ощущают сильную жажду (*полидипсия*). Введение же больным вазопрессина задерживает развитие синдрома и позволяет регулировать диурез.

Несахарный диабет возникает в результате нарушения гипоталамической регуляции функции нейрогипофиза. Перерезание гипофизарной ножки или разрушение супраоптических ядер вызывает у экспериментальных животных атрофию нейрогипофиза и несахарный диабет.

48.1.4.3. Влияние на поведение

Подкожное введение лизин-вазопрессина крысам влияет на некоторые процессы, связанные с памятью; это проявляется в постепенной утрате активной «реакции избегания». Введение мышам аргинин-вазопрессина ослабляет проявления экспериментальной потери памяти, вызванной введением пуромидина в желудочки мозга. Следует напомнить, что другие пептиды, образующиеся в нервной системе, например соматостатин—гипоталамический ингибитор секреции соматотропного гормона аденогипофизом (гл. 41 и ниже), также сильно влияют на поведенческие реакции экспериментальных животных (гл. 37).

48.1.5. Действие окситоцина

Окситоцин (от греческого слова, обозначающего «быстрое рождение») вызывает сильное сокращение матки; этот феномен служит основой чувствительного биологического метода—определения активности гормона на изолированной матке. Окситоцин применяется в клинике в период родов и после них.

Окситоцин вызывает сокращение мышц кишечника, желчного пузыря, мочеточника и мочевого пузыря. Он вызывает также выделение молока; этот эффект окситоцина отличен от действия пролактина, стимулирующего образование молока (разд. 48.3.3.). Освобождение окситоцина в ответ на раздражение грудного соска при кормлении ребенка является примером нейроэндокринного рефлекса.

Основные биологические эффекты вазопрессина и окситоцина приведены в табл. 48.1; сравнительная эффективность этих гормонов показана в табл. 48.2.

В опытах *in vitro* на срезах молочной железы лактирующих крыс окситоцин и вазопрессин наряду с повышением внутриклеточной $[cAMP]$ усиливают также окисление глюкозы. Этот эффект

Таблица 48.1
Физиологические эффекты вазопрессина и окситоцина

Структура или функция, на которую оказывается действие	Вазопрессин	Окситоцин
Выделение воды почками	Тормозит	Не оказывает действия
Кровяное давление	Повышает	Слегка понижает
Коронарные артерии	Сужает	Слегка расширяет
Сокращения кишечника	Стимулирует	Под вопросом
Сокращения матки ^а	»	Стимулирует
Выделение молока	Слегка стимулирует	»

^а Ответная реакция зависит от вида млекопитающего, а также от стадии нормального цикла или цикла размножения.

Таблица 48.2
Активности окситоцина и аргинин-вазопрессина в различных тестах^а

	Окситоциновая (матка крысы; в отсутствие Mg^{2+})	Депрессорная (курица)	В тесте на секрецию молока (кролик)	Прессорная (крыса)	Антидиуретическая (собака)
Окситоцин	520	550	475	4	4
Аргинин-вазопрессин	14	105	70	370	320

^а Все показатели — в USP-единицах на 1 мг (USP — United States Pharmacopeia Units).

подавляется пуромидином; это является указанием на то, что гормоны стимулируют синтез белка; источником энергии при этом служит окисление глюкозы. Окситоцин оказывает также инсулиноподобное действие на процесс утилизации глюкозы жировой тканью *in vitro*; оно проявляется в стимулировании внедрения углеродных атомов глюкозы в триацилглицерины. Противоположное действие оказывает вазопрессин; он так же, как и α - и β -MSH, стимулирует *in vitro* в жировой ткани гидролиз этих липидов, приводящий к освобождению жирных кислот и глицерина.

48.1.6. Действие меланоцитстимулирующих гормонов

α - и β -MSH вызывают рассредоточение черного пигмента, находящегося в меланофорных клетках некоторых холоднокровных животных; это приводит к потемнению кожи. В клетках меланомы мышей β -MSH индуцирует увеличение внутриклеточной [сAMP],

активности тирозиназы (разд. 22.5.3.2) и содержания меланина. Взаимодействие β -MSH с клеточной поверхностью происходит на участках, связанных с комплексом Гольджи; затем гормон оказывается в пузырьках этого комплекса. В той же области меланоцита происходят образование премеланосом и активация тирозиназы.

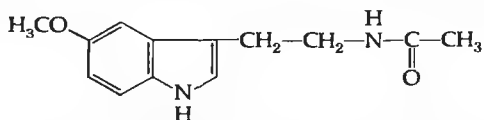
Доказательства функционирования меланотрофинов у людей отсутствуют: инъекции очищенного MSH лицам, имеющим лишенные пигмента участки кожи, не оказывает влияния на эти участки; имеются, однако, данные о том, что усиливается пигментация уже пигментированных областей.

48.1.7. Действие когерина

Очищенные препараты когерина обладают незначительной окситоциновой и прессорной активностью. Внутривенное введение когерина собакам (1 мкг/кг) вызывает продолжительные ритмичные, гармоничные сокращения тощей кишки, начинающиеся примерно через 1 ч после введения гормона и продолжающиеся свыше 5 ч. Следует, однако, отметить, что практически сразу после инъекции когерин тормозит сокращения кишки; это торможение может продолжаться до 20 мин. Характер возникающих позднее сокращений, распространяющихся вдоль тощей кишки (согласованные, когерентные), послужил основанием для наименования активного начала. Возможные взаимоотношения когерина и кишечного мотилина (разд. 34.10.2) остаются неизвестными.

48.2. Шишковидная железа; мелатонин

Шишковидная железа является небольшим образованием, имеющим форму сосновой шишки, расположенным у млекопитающих между полушариями мозга. Мелатонин, выделенный из железы, влияет на пигментацию кожи у амфибий; он тормозит развитие половых функций у молодых животных, а также действие гонадотропинов у взрослых животных (разд. 48.3.3). Этот последний эффект обусловлен прямым действием мелатонина либо на гипоталамус, где он тормозит освобождение лютеинизирующего регулирующего гормона LRH (разд. 48.3.3), либо на гипофиз, где он уменьшает стимулирующее действие LRH на освобождение лютеинизирующего гормона.



мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин)

Мелатонин вызывает просветление кожи; он «обращает» приводящее к потемнению кожи амфибий действие MSH, стимулируя агрегацию, а не рассредоточение меланиновых гранул в меланоцитах.

Мелатонин синтезируется из триптофана; в результате гидроксирования и декарбоксилирования образуется серотонин (разд. 22.5.3.3). После ацетилирования и метилирования серотонина образуется мелатонин. Этот синтез регулируется адреналином; последний стимулирует аденилатциклазу клеток шишковидной железы, далее происходит активация протеинкиназы. Добавление сАМР (или его дибутирильного производного) к культуре ткани шишковидной железы стимулирует превращение триптофана в серотонин и мелатонин; при этом происходит ускорение первых трех стадий синтеза мелатонина; на метилтрансферазную реакцию циклические нуклеотиды, по-видимому, не действуют. Скоростью определяющей является реакция, катализируемая *серотонин-N-ацетилазой*; синтез этого фермента стимулируется норадреналином. Завершающая стадия синтеза мелатонина катализируется *оксииндол-O-метилтрансферазой* (*M* 78 000), использующей в качестве одного из субстратов S-аденозилметионин. Этот фермент представляет особый интерес, поскольку содержание его в шишковидной железе млекопитающих периодически изменяется в течение суток (суточный ритм); оно увеличивается в темноте. Свет (через зрительный тракт) стимулирует сигналы, поступающие в ткань железы по симпатическим нервным волокнам; эти сигналы вызывают торможение синтеза *O*-метилтрансферазы. В результате у крыс, содержащихся все время на свету, наблюдается постоянная течка, обусловленная снижением синтеза мелатонина и соответственно его антигонадо-тропного эффекта. Эти данные являются первым биохимическим объяснением циркадного ритма.

Введенный мышам мелатонин быстро подвергается метаболическим превращениям. В процессе главного метаболического пути происходят гидроксирование в положении 6 и последующее образование конъюгатов, в первую очередь с сульфатом и в небольшой степени с глюкуроновой кислотой.

Бычья шишковидная железа содержит аргинин-вазотоцин, ингибитор действия гонадотропинов (разд. 48.3.3); в свиной шишковидной железе находится лизин-вазотоцин.

48.3. Аденогипофиз

Аденогипофиз секретирует несколько гормонов: тиреотропин (TSH), адренокортикотропин (ACTH), лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), пролактин, соматотропин (гормон роста, GH) и липотропины. Нервные стимулы,

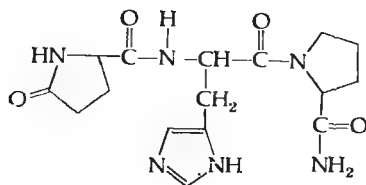
которые поступают по трактам, начинающимся в таламусе и в коре мозга, влияют на скорость освобождения специфических гипоталамических регуляторных гормонов (табл. 41.3); последние попадают в аденогипофиз по гипоталамо-гипофизарной портальной системе циркуляции. Регуляторные гормоны вызывают освобождение соответствующих гормонов аденогипофиза. При участии указанных выше нервных путей осуществляется быстрая регуляция скорости аденогипофизарной секреции в ответ на различные стимулы, либо поступающие из окружающей среды (например, такие, как холод, гипоксия, травмы, вредные химикалии и т. п.), либо обусловленные определенными физиологическими состояниями (например, такими, как страх, тревога, наличие поблизости других животных или индивидуумов и т. д.). Продукты желез-мишеней аденогипофизарных гормонов, попадая в систему кровообращения, оказывают регулирующее действие (по типу отрицательной обратной связи) на секрецию соответствующих аденогипофизарных гормонов.

48.3.1. Тиреотропный гормон

Гипофизэктомия вызывает у млекопитающих инволюцию щитовидной железы (ее эпителий уплощается) и развитие синдрома гипотиреоза. При введении таким животным экстрактов гипофиза в щитовидной железе происходят процессы репарации, которые возвращают ее в нормальное состояние.

48.3.1.1. Секреция тиреотропина

Тиреотропин-регуляторный гормон (TRH) был выделен из ткани гипоталамуса свиней и кошек; он представляет собой амид трипептида:



пироглутамилгистидилпролинамид

Эффективность этого пептида поразительна; при внутривенном введении людям микрограммовых количеств секреция TSH увеличивается уже через несколько минут. Неожиданно оказалось, что TRH активен и при пероральном приеме, хотя в этом случае требуются несколько большие дозы. Пептид активен также на срезах

аденогипофиза *in vitro*. Тироксин и триодтиронин тормозят как освобождение TRH гипоталамусом, так и действие TRH на уровне аденогипофиза.

TRH влияет также на секрецию соматотропина (см. ниже); в свою очередь соматостатин — ингибитор освобождения соматотропина (разд. 48.3.4) — тормозит индуцируемое TRH освобождение TSH.

Были синтезированы различные синтетические аналоги TRH. Введение метильной группы в положение 1 имидазольного кольца остатка гистидина уменьшает активность в 5000 раз (по сравнению с активностью природного TRH). Замена концевой пролин-амида на пролин снижает активность в такой же степени. Наоборот, введение метильной группы в положение 3 имидазольного кольца приводит к повышению активности в несколько тысяч раз.

TRH увеличивает скорость как синтеза, так и освобождения TSH аденогипофизом, стимулируя мембранно-связанную аденилатциклазу клеток-мишеней. cAMP и адреналин (хотя и в более высоких концентрациях, чем TRH) также освобождают TSH из ткани аденогипофиза *in vitro*.

При введении пациентам с некоторыми формами депрессии TRH оказывает быстрое антидепрессантное действие. Отмечено также влияние TRH на поведение как нормальных, так и гипотизмотомированных мышей; это влияние, следовательно, не зависит от освобождения TSH гипофизом. Представляет интерес вопрос о роли TRH в функционировании нервной системы; этот пептид имеется не только в гипоталамусе, но и в других отделах головного мозга; он был обнаружен на разных уровнях в спинном мозге и в спинномозговой жидкости (у человека). Весьма вероятно, что помимо участия в регуляции секреции TSH рассматриваемый пептид выполняет также роль нейромедиатора (гл. 37).

TSH инактивируется в крови и других тканях, например в печени, почках и коре мозга. *Пироглутаматпептидаза*, катализирующая отщепление пироглутаматного остатка от TRH, обнаружена в почках и печени.

48.3.1.2. Химия тиреотропина (TSH)

TSH был выделен из ткани гипофиза быка; установлена его аминокислотная последовательность. Это гликопротеид ($M\ 28\ 300$), состоящий из двух нековалентно связанных субъединиц, называемых TSH- α и TSH- β ; их молекулярные массы 13 600 и 14 700 соответственно. Гормон относится к числу белков, богатых серой; он имеет 11 дисульфидных связей, однако не содержит свободных сульфгидрильных групп; дисульфидные связи образуют внутрипочечные мостики; 5 мостиков находится в α - и 6 — в β -субъединице.

Интересно отметить, что у каждого данного вида млекопитающих аминокислотные последовательности α -субъединиц в TSH, FSH и LH одинаковы; у человека аналогичную последовательность имеет α -субъединица хорионического гонадотропина (HCG). β -Цепи этих гормонов различны; именно они, следовательно, ответственны за различные гормональные свойства. Приведенные данные показывают, что одна и та же полипептидная цепь была использована в ходе эволюции для построения четырех различных гормонов.

Результаты определения аминокислотной последовательности и иммунологические данные свидетельствуют о видовых различиях препаратов TSH. Главная иммунологическая детерминанта, а также участки связывания с клетками щитовидной железы локализованы в специфической (β) цепи гормона.

48.3.1.3. Действие тиреотропного гормона

TSH оказывает влияние на скорости следующих процессов в щитовидной железе: 1) поглощение иодида из крови; 2) включение иода в состав тиреоидных гормонов; 3) освобождение гормонов из железы.

У гипопизэктомированных животных скорость поглощения иодида щитовидной железой понижена, в то же время после вхождения в железу иодид быстро оказывается в составе диодтирозина. Однако при удалении гипофиза скорость превращения диодтирозина в тироксин снижается (рис. 48.3). У крыс через 4 дня после гипопизэктомии содержание в крови общего «гормонального» иода (СБИ, разд. 42.2.6) снижается на 50%. Хотя при этом уменьшаются также размеры щитовидной железы, содержание в ней гормонов или общее количество иода не снижается; концентрация иода в железе, следовательно, повышается. Таким образом, снижение уровня «гормонального» иода в плазме не является непосредственным стимулом, вызывающим освобождение гормонов щитовидной железой; последнее зависит от действия TSH. Протеолиз тиреоглобулина и освобождение тиреоидных гормонов из железы были рассмотрены выше (разд. 42.2.3).

Введение TSH снижает содержание органически связанного иода в щитовидной железе; наблюдается также некоторая стимуляция освобождения иодида. Далее, щитовидная железа, гиперплазированная в результате введения TSH, имеет большую, чем в норме, способность фиксировать иод во всех фракциях; при этом «нормальное» соотношение между диодтирозином и тироксином сдвигается в пользу тироксина (рис. 48.4). Наблюдается увеличение содержания «гормонального» иода в плазме. Вопросы транспорта и метаболизма тиреоидных гормонов обсуждались выше (гл. 42).

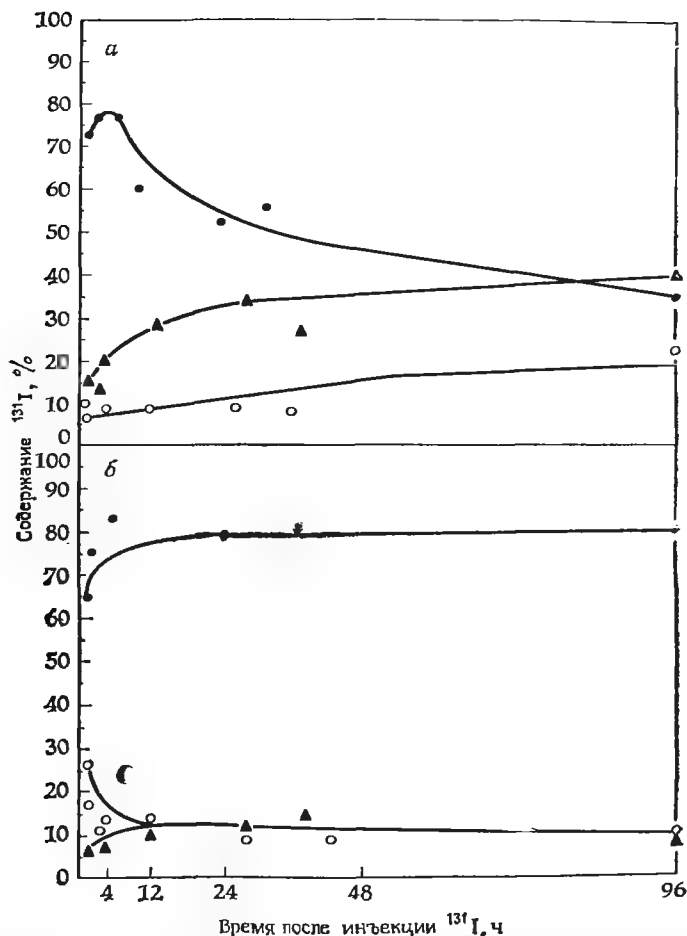


Рис. 48.3. Распределение радиоактивного иода между иодсодержащими фракциями щитовидной железы. *а* — нормальная, *б* — гипофизэктомированная крысы. Каждой крысе внутрибрюшинно был введен ^{131}I в виде иодида. $\circ$ неорганический иод; $\blacktriangle$ тироксинная фракция; $\bullet$ диодитириновая фракция. [Chaikoff I. L., Taurog A., Ann. N. Y. Acad. Sci., 50, 377 (1949).]

Наряду с увеличением скорости синтеза и секреции тиреоидных гормонов TSH ускоряет ряд метаболических процессов в железе: 1) образование cAMP; 2) транспорт и превращения глюкозы (гексозомонофосфатный путь, гликолиз, цикл трикарбоновых кислот); 3) синтез фосфоглицеридов и сфинголипидов; 4) синтез РНК и белков; 5) синтез простагландинов и 6) потребление O_2 . Ускорение гексозомонофосфатного пути увеличивает образование NADPH, ко-

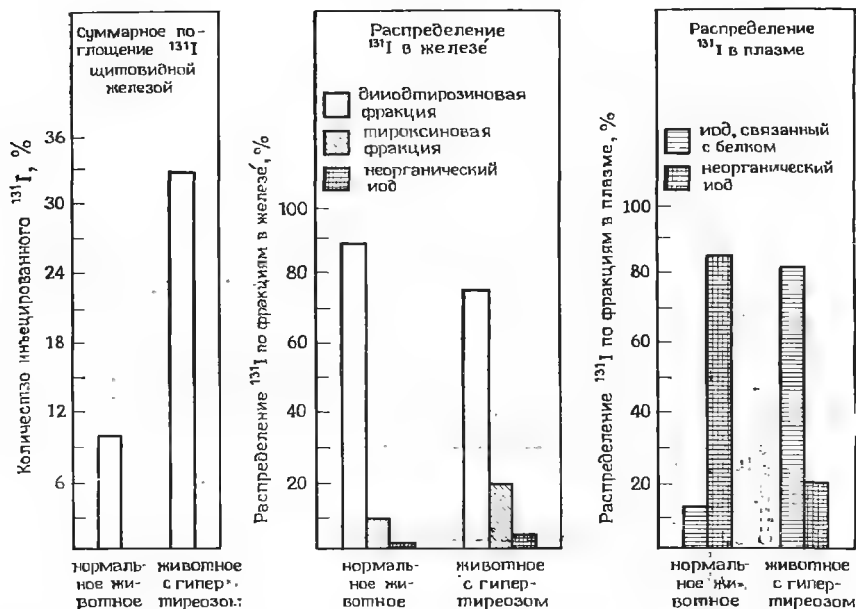


Рис. 484. Захват радиоактивного иода и его распределение между иодсодержащими фракциями щитовидной железы и плазмы нормальных морских свинок и животных, у которых с помощью тиреотропного гормона был вызван гипертиреоз. Определения проведены спустя 16 ч после внутрибрюшинного введения ^{131}I в виде иодида. [Chaikoff I. L., Taurog A., Ann. N. Y. Acad. Sci., 50, 377 (1949).]

торый участвует в реутилизации тиреоидного иода (разд. 42.2.3) и является, по-видимому, существенным фактором секреции тиреоидных гормонов в результате процесса, не зависящего от cAMP. Образование NADPH является, следовательно, самым ранним существенным следствием связывания TSH с тиреоидными рецепторами.

Помимо щитовидной железы TSH оказывает действие и на некоторые другие ткани. В жировых клетках *in vitro* гормон стимулирует липолиз и переход жирных кислот в инкубационную среду. В этом отношении действие TSH сходно с действием некоторых других гормонов гипофиза, например АСТН (разд. 48.3.2.3).

48.3.1.4. Длительно действующий тиреоидный стимулятор

В крови у пациентов с гипотиреозом обнаружено не встречающееся у здоровых людей вещество, стимулирующее функцию щитовидной железы. Это вещество отличается от TSH более продолжительным действием; оно получило название *длительно дей-*

ствующий тиреоидный стимулятор (LATS). По-видимому, LATS не отличим от иммуноглобулина (IgG; разд. 30.1); гормональная активность LATS нейтрализуется антисывороткой к нормальному человеческому IgG, но не антисывороткой к TSH. Характер действия LATS и TSH неожиданно оказался очень сходным, за исключением того, что LATS не проявляет активности в опытах на курах и головастиках. LATS, подобно TSH, стимулирует аденилатциклазу клеток щитовидной железы.

48.3.1.5. Механизм действия TSH

Действие TSH на клетки щитовидной железы и другие клетки-мишени начинается со связывания гормона со специфическими TSH-рецепторами. Рецептор из плазматических мембран бычьей щитовидной железы — это гликопротеид, содержащий сиаловую кислоту, которая является необходимой для рецепторной функции. После обработки нейраминидазой рецептор утрачивает свойство связывать TSH.

Эти наблюдения и высокое содержание сиаловой кислоты в ганглиозидах явились основанием для опытов *in vitro*, в которых было показано, что ганглиозиды тормозят связывание TSH с клетками-мишенями, например с клетками щитовидной железы и адипоцитами. Торможение является результатом взаимодействия TSH с ганглиозидами, а не с мембраной; при этом TSH претерпевает конформационные изменения. Масштаб конформационных изменений, возникающих в TSH, оказывается пропорциональным эффективности ганглиозида при торможении связывания TSH с рецептором. Эти данные свидетельствуют о том, что TSH-рецептор представляет собой гликопептид, ассоциированный с ганглиозидом или ганглиозидоподобным соединением, являющимся компонентом рецептора. После связывания с гликопептидным рецептором TSH взаимодействует со специфическим ганглиозидом (GM₁) в мембране и претерпевает конформационное изменение; в результате происходит стимуляция аденилатциклазы, связанной с плазматической мембраной. Эту концепцию подтверждают данные, согласно которым в клетках опухоли щитовидной железы крыс, нечувствительной к TSH, отсутствуют сложные ганглиозиды.

Последовательность процессов, происходящих после связывания TSH с тиреоидными рецепторами, является типичной для действия полипептидных гормонов (гл. 41), а именно увеличивается активность связанной с плазматической мембраной аденилатциклазы и повышается внутриклеточная [сAMP]. Это приводит к увеличению транспорта иодида в железу и повышению синтеза рРНК, мРНК и тиреоглобулина (гл. 42). Для связывания TSH и последующего ускорения определенных внутриклеточных процессов, например образования диодтирозина, окисления глюкозы, синтеза фосфо-

глицеридов и сфинголипидов, необходим Ca^{2+} . Следует отметить, что введение TSH *in vivo* стимулирует поглощение Ca^{2+} щитовидной железой; это позволяет предполагать, что Ca^{2+} участвует в процессе синтеза тиреоидных гормонов. Некоторые другие вещества, например адреналин и простагландин E_2 , также связываются с клетками щитовидной железы и стимулируют аденилатциклазу, оказывая таким образом сходное с действием TSH влияние на клетки железы. Однако рецепторы для этих веществ, по-видимому, отличны от TSH-рецепторов.

48.3.2. Адrenокортикотропный гормон

Адrenокортикотропный гормон (адrenокортикотропин, кортикотропин, АСТН) стимулирует рост коры надпочечников, а также синтез и секрецию кортикостероидов. У гипопитуитарного животного гормон восстанавливает до нормального размера атрофированную кору надпочечников (и ее активность) и предупреждает развитие атрофии, если вводится сразу после операции.

48.3.2.1. Секреция адrenокортикотропина

Скорость секреции адrenокортикотропина регулируется двумя рассмотренными выше механизмами (разд. 41.1.2). Нейрогуморальный механизм регулирует освобождение АСТН аденогипофизом под влиянием различных неспецифических стимулов, например таких, как травма, эмоциональный стресс, лекарственные вещества, химические или бактериальные токсические агенты, а также при действии веществ, находящихся в организме в норме, например инсулина, тироксина, адреналина и вазопрессина.

Эти различные стимулы усиливают секрецию гипоталамического кортикотропин-регуляторного гормона (CRH). Идентифицированы два гипоталамических пептида, α -CRH и β -CRH, которые, как полагают, регулируют скорость секреции АСТН. Установлено только, что эти гипоталамические факторы являются полипептидами; однако их структуры, а также эффективность осуществляемой ими регуляции остаются невыясненными. Хотя вазопрессин стимулирует освобождение АСТН, он не является физиологическим медиатором секреции АСТН. CRH-подобное действие вазопрессина усиливается при добавлении к ткани гипофиза ингибитора фосфодиэстеразы; это позволяет предполагать, что и CRH стимулирует освобождение АСТН в результате активации аденилатциклазы.

Скорость секреции АСТН находится в обратной зависимости от уровня циркулирующих кортикостероидов. При увеличении скорости улавливания тканями кортикостероидов концентрация последних в крови снижается; это вызывает увеличение секреции АСТН. Наоборот, введение в организм кортикостероидов тормозит

секрецию АСТН. Последнее обстоятельство объясняет, почему у пациентов и экспериментальных животных, длительное время получавших кортикостероиды, возникает атрофия коры надпочечников и ее гипофункция. Кортикостероиды подавляют секрецию АСТН, по-видимому, тормозя освобождение CRH в гипоталамусе.

48.3.2.2. Химия аденокортикотропина

Структура аденокортикотропина приведена на рис. 48.5. Этот полипептид был назван α -АСТН; продукт, образующийся при частичной деградации α -АСТН, вызываемой пепсином или кислотой, был назван β -АСТН (или аденокортикотропином В).

В структурах АСТН нескольких видов первые 24 остатка аминокислот идентичны. Синтетический полипептид, содержащий первые 24 остатка АСТН, обладает *in vivo* примерно такой же биологической активностью, как и нативный гормон. Таким образом, аминокислотные остатки с 25-го по 39-й не являются существенными для гормонального действия. Эти остатки, однако, определяют видовую иммунологическую специфичность гормона. Удаление нескольких остатков с N-конца АСТН лейцинаминопептидазой лишает модифицированный гормон биологической активности. Наименьший синтетический полипептид, обнаруживающий *in vivo* АСТН-активность, содержит 16 остатков, находящихся на N-конце аденокортикотропина. Удлинение полипептидной цепи с 16 до 19 остатков приводит к резкому повышению биологической активности, что указывает на важность последовательности основных аминокислот Lys-Lys-Arg-Arg для эффективности действия. Фрагмент АСТН, содержащий остатки с 1-го по 14-й, обладает весьма значительной MSH-активностью (разд. 48.1.1).

АСТН синтезируется в гипофизе в составе более крупного предшественника. У мышей в клетках опухоли гипофиза синтезируются три активные формы гормона: 1) полипептид, сходный по размеру (M 4500) с секретируемым гормоном; 2) *промежуточный* АСТН (M 13 000) и 3) *большой* АСТН (M от 23 000 до 31 000); последний в условиях контролируемого триптического гидролиза *in vitro* превращается в промежуточный АСТН. Нормальный гипофиз мыши также содержит все три формы гормона. Две более крупные формы АСТН являются гликопротеидами. Большой АСТН является

Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20

Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Gln-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe
21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39

Рис. 48.5. Аминокислотная последовательность аденокортикотропина человека.

предшественником промежуточного АСТН; последний в свою очередь превращается в секретируемую форму (М 4500). Большой АСТН был выделен из бесклеточной системы, катализирующей синтез полипептидов (гл. 26), к которой был добавлен препарат мРНК из аденогипофизарной ткани быка. Большой АСТН был также обнаружен в ткани некоторых эктопических (локализованных вне гипофиза) опухолей у людей.

48.3.2.3. Биологические свойства АСТН

Главная роль АСТН заключается в увеличении скорости синтеза и секреции кортикостероидов путем стимулирования превращения холестерина в прегненолон — процесса, определяющего скорость синтеза кортикостероидов (разд. 44.1.2). В основе стероидогенного действия АСТН на клетки коры надпочечников лежит повышение активностей фосфорилазы и 11 β -гидроксилазы, ускорение гликолиза и увеличение активности ферментных систем, образующих NADPH, например изоцитратдегидрогеназы, малик-фермента и глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы. Роль NADPH в реакциях гидроксирования стероидов рассматривалась выше (разд. 13.6.6). Ускорение стероидогенеза и увеличение секреции гормонов происходят после связывания АСТН со специфическими рецепторами клеток коры надпочечников, приводящего к стимулированию мембранно-связанной аденилатциклазы (см. ниже).

Действие АСТН, опосредованное корой надпочечников. Стимулируя образование кортикостероидов, введение АСТН вызывает все те ответные реакции, которые характерны для действия кортикостероидов (разд. 45.2.6). Глюконеогенез ускоряется, а синтез белка замедляется во всех исследованных тканях, за исключением печени. Происходит мобилизация липидов (которые поступают в печень), сопровождающаяся кетонемией и гиперхолестеринемией. Стимулируется реабсорбция воды и солей почками, однако в меньшей степени, чем при действии альдостерона; следует напомнить, что секреция альдостерона лишь частично зависит от гипофизарных факторов (разд. 45.2.3). Введение АСТН вызывает лимфопению, эозинопению и усиление эритропоэза. АСТН — эффективное терапевтическое средство при различных, упоминавшихся ранее клинических состояниях, при которых благоприятно действуют некоторые кортикостероиды (разд. 45.2.6.4). Исключение составляет болезнь Аддисона, поскольку при ней не сохраняется достаточного количества нормально функционирующей ткани коры надпочечников.

АСТН стимулирует освобождение нескольких стероидов из коры надпочечников, в то время как введение только одного из кортикостероидов вызывает эффекты, специфичные для данного гор-

мона (а также те, которые являются результатом торможения секреции АСТН). Продолжительное введение АСТН может вызвать нежелательные проявления гиперфункции коры надпочечников, включая маскулинизацию (появление у женщин мужских признаков), обусловленную секрецией андрогенов (рис. 45.6).

Прямое влияние АСТН на ткани. Один из примеров прямого действия АСТН на ткани — это проявление присущей ему меланоцитстимулирующей активности; последняя уже рассматривалась выше. Этой активностью можно отчасти объяснить потемнение кожи при болезни Аддисона (табл. 45.4), при которой уровень АСТН в крови ненормально высок. Одним из наиболее поразительных прямых эффектов АСТН является стимуляция *in vitro* утилизации глюкозы и освобождения жирных кислот жировой ткани; эта стимуляция сопровождается увеличением фосфоорилазной активности АСТН, следовательно, действует на жировую ткань подобно адреналину. Липолитическое действие АСТН обусловлено активацией липазы в жировой ткани. Это действие можно рассматривать как один из факторов липидмобилизующей активности АСТН, наблюдаемой *in vivo* (см. выше), поскольку внутривенное введение АСТН адреналэктомированным крысам приводит к быстрому увеличению содержания свободных жирных кислот в жировой ткани и плазме. Синтетический тридекапептид, идентичный по последовательности N-концевому фрагменту АСТН (разд. 48.3.2.2), также стимулирует освобождение жирных кислот из жировой ткани *in vitro*; при подкожном введении пептида кроликам содержание свободных жирных кислот в плазме увеличивается в несколько раз. Липидмобилизующая активность этого пептида и АСТН представляет особый интерес в связи с наличием в гипофизе липотропина (разд. 48.3.5). Последовательность остатков АСТН с 4-го по 10-й имеется также в N-концевой части β -липотропина (разд. 48.3.5). АСТН оказывает прямое действие на поджелудочную железу, стимулируя освобождение инсулина.

Введение АСТН крысам, у которых удалены и надпочечники, и почки, снижает образование мочевины; это указывает на действие гормона (не опосредованное корой надпочечников) на некоторые фазы метаболизма азотсодержащих соединений; при этом, вероятно, имеет значение усиление транспорта аминокислот в клетки внепеченочных тканей. Введение АСТН адреналэктомированным животным или пациентам с болезнью Аддисона снижает скорость удаления как эндогенного, так и экзогенного кортизола. У адреналэктомированных животных, получающих АСТН, тормозится конъюгация введенного кортизола и его метаболитов в печени; механизм этого не опосредованного надпочечниками действия АСТН еще не установлен.

48.3.2.4. Механизм действия АСТН

Субстратом для синтеза кортикостероидов служит холестерин надпочечников (эндогенный) и плазмы (гл. 45). Регуляция этого синтеза осуществляется АСТН по крайней мере двумя путями. Известно, что не менее 80% холестерина для синтеза кортикостероидов у человека может поступать из плазмы. *In vitro* перенос холестерина в клетки коры надпочечников крысы (и превращение в них холестерина в прегненолон) из липопротеидов высокой плотности (человека) происходит в 2—3 раза быстрее, чем из липопротеидов низкой плотности; АСТН избирательно стимулирует перенос холестерина из липопротеидов высокой плотности. (Роль липопротеидов в транспорте холестерина в клетки см. в гл. 18.)

Другой путь действия АСТН связан с последовательностью процессов, протекающих после связывания этого пептидного гормона с клетками-мишенями (гл. 41). Проведенные *in vitro* с клетками коры надпочечников исследования, в которых изучали корреляцию между эффективностью связывания АСТН и различных его аналогов, с одной стороны, и скоростью образования стероидов — с другой, показали, что для активности гормона особенно важна последовательность основных аминокислот (остатки с 15-го по 18-й). После связывания гормона происходит активация мембранно-связанной аденилатциклазы, увеличение внутриклеточной [сАМР] и связывание сАМР (в присутствии Ca^{2+}) со специфическим белком в цитозоле. сАМР стимулирует начальную митохондриальную реакцию, лимитирующую скорость стероидогенеза, повышая концентрацию субстрата — холестерина в сфере действия соответствующей системы ферментов. Вопрос о связи между ускорением этой внутриклеточной реакции стероидогенеза и рассмотренным выше влиянием АСТН на транспорт холестерина в клетку остается еще невыясненным.

Различные виды прямого действия АСТН и стимулирование аденилатциклазы в клетках коры надпочечников — его главной мишени — дают основание полагать, что прямое действие гормона в клетках других тканей также обусловлено его взаимодействием с рецепторами и что общим медиатором для всех ответных реакций является сАМР.

Добавление АСТН *in vitro* к клеткам коры надпочечников увеличивает взаимодействие холестерина с цитохромом P_{450} ; последний, будучи оксидазой со смешанным типом действия, участвует в превращении холестерина в прегненолон.

АСТН повышает протеинкиназную активность в коре надпочечников, однако помимо гликогенфосфорилазы другие акцепторы фосфата не известны. Вопрос о возможной роли протеинкиназ как медиаторов стероидогенеза в коре надпочечников требует дальнейших исследований.

АСТН не вызывает увеличения стероидогенеза, если в коре надпочечников заторможен синтез белка. Однако ингибиторы белкового синтеза не препятствуют увеличению концентрации САМР при действии АСТН. Таким образом, вновь синтезируемые белки, которые участвуют в стероидогенезе, функционируют, по-видимому, на стадиях, не связанных с действием аденилатциклазы.

48.3.2.5. Гипосекреция аденокортикотропина

При недостаточном образовании АСТН обнаруживаются характерные для гипопункции коры надпочечников явления, которые были описаны выше (гл. 45).

48.3.2.6. Гиперсекреция аденокортикотропина, гипопизарный базофилизм, болезнь Кушинга

Это клиническое состояние, связанное с гиперплазией или опухолью, образованной базофильными клетками аденогипофиза, характеризуется избыточным образованием АСТН. Некоторые проявления заболевания могут быть объяснены как следствие избыточного образования надпочечниками стероидных гормонов, в том числе андрогенов. У пациентов наблюдается значительное увеличение волосяного покрова (у женщин волосы появляются на лице), воспаляются сальные железы. Гиперсекреция кортикостероидов может вызвать деминерализацию костей, гипергликемию и глюкозурию. Если секретируется избыток альдостерона, то наблюдается гипертония (рис. 45.6).

48.3.3. Гонадотропные гормоны

У взрослых животных после гипофизэктомии происходит атрофия половых желез и наружных половых органов, а у молодых животных не наступает половое созревание. Атрофия или дегенерация аденогипофиза у человека приводит к атрофии половых желез, аменоррее и импотенции.

У человека продуцируются четыре гонадотропных гормона; три из них секретируются аденогипофизом, в том числе *фолликулостимулирующий гормон (FSH)* и *лютеинизирующий гормон или гормон, стимулирующий интерстициальные клетки (LH или ICSH)*. Гормон аденогипофиза *пролактин* также обладает гонадотропной активностью. Один из гонадотропных гормонов образуется в плаценте человека, его называют *хорионический гонадотропин человека (HCG)*. Гонадотропин имеется также в сыворотке жеребых кобыл (PMS).

Помимо хорионического гонадотропина в плаценте человека образуются также некоторые другие гормоны, которые (в норме)

секретируются аденогипофизом, а именно АСТН, пролактин и гормон роста. У последнего, называемого *хорионическим соматоматотропином* (HCS), аминокислотная последовательность сходна с последовательностью гормона роста человека.

48.3.3.1. Секреция гонадотропинов

Секреция гипофизарных гонадотропинов регулируется двумя рассмотренными выше основными механизмами (разд. 41.1.2). В эксперименте и в клинике были описаны различные изменения половой активности, происходящие при участии нервной системы. Освобождение аденогипофизом каждого из гонадотропинов стимулируется специфическим релизинг-фактором; эти факторы секретируются в ответ на стимулы, поступающие в определенные области гипоталамуса (табл. 41.3).

Декапептид, выделенный из ткани гипоталамуса овец и свиней, при введении чувствительным подопытным животным обладает как LH-, так и FSH-релизинг-активностями (такие же результаты были получены при введении этого декапептида женщинам). На этом основании он получил название LRH-FRH (лютеинизирующий гормон-регуляторный гормон — фолликулостимулирующий гормон-регуляторный гормон).



LRH-FRH

Были синтезированы и сам пептид и различные его аналоги. Некоторые аналоги активны при пероральном приеме; были синтезированы также пептиды, тормозящие освобождение LH и FSH. Подобно TRH (разд. 48.3.1.1) молекула LRH-FRH имеет на N-конце пироглутаминовую кислоту, за которой следует гистидин; оканчивается она амидной группой. Хотя природный пептид двух исследованных видов животных обладает как LH-, так и FSH-релизинг-активностями, были получены модифицированные аналоги, обладающие преимущественно одним из двух видов активности.

Секреция пролактина, подобно секреции MSH и гормона роста, также регулируется как стимулирующим, так и тормозящим факторами. Стимулирующий фактор из гипоталамуса назван пролактин-релизинг-фактором (PRH), а ингибитор — пролактин-релизинг-ингибирующим фактором (PRIH). Данные о химической природе этих двух факторов отсутствуют. Возможно, что PRIH является норадреналином, поскольку последний (как и адреналин) эффективно тормозит освобождение вновь синтезированного пролактина из гипофиза крысы, инкубируемого *in vitro*. Эстрогены повышают освобождение или синтез пролактина, вероятно, в результате прямого действия на аденогипофиз, а также, возможно, и на гипоталамус, где они ингибируют секрецию PRIH. Действуя, по-видимо-

му, по последнему механизму, прогестерон стимулирует секрецию пролактина. Один из опиоидов мозга, β -эндорфин, стимулирует освобождение пролактина.

На секрецию гонадотропинов влияет концентрация циркулирующих в крови андрогенов и эстрогенов; они действуют непосредственно на секрецию гипоталамусом регуляторных факторов. Эти стероидные гормоны в общем снижают секрецию LH и FSH, при этом эстрогены стимулируют секрецию пролактина (см. выше). Рецептор андрогенов находится в заднем срединном возвышении, а действие эстрогенов направлено на дугообразное гипоталамическое ядро. Гипоталамогипофизарный механизм, стимулирующий освобождение FSH и LH, одновременно тормозит освобождение пролактина. Наоборот, освобождение аденогипофизом пролактина (с последующей секрецией молока) происходит, по-видимому, на фоне подавления освобождения других гонадотропинов.

Третий механизм регулирования секреции гонадотропинов, осуществляемый шишковидной железой, был описан выше (разд. 48.1). Мелатонин и 5-окситриптофол, секретируемые шишковидной железой, тормозят эстральный цикл. Следует отметить также, что аргинин-вазотонин (разд. 48.2), который был выделен из шишковидной железы быка, тормозит стимулирующее действие гонадотропинов.

48.3.3.2. Химия гонадотропинов

Гипофизарные гонадотропины LH, FSH, а также плацентарный HCG являются гликопротеидами, состоящими из α - и β -субъединиц; α -субъединицы всех этих гормонов идентичны. Структурные взаимоотношения двух из этих гормонов с тиреотропином рассматривались выше (разд. 48.3.1); отмечалось, что имеется гомология в аминокислотной последовательности; биологическая и иммунологическая специфичность рассматриваемых гонадотропинов связана с β -субъединицей. В табл. 48.3 приведены некоторые химические свойства гонадотропинов.

В аминокислотной последовательности овечьего пролактина имеются три сегмента (составляющие около 45% структуры молекулы), гомологичные по последовательности определенным сегментам гормона роста человека (разд. 48.3.4.2). У последнего гормона на долю этих сегментов приходится также около 45% структуры молекулы. Гормон роста и пролактин человека, однако, различны, поскольку рост и лактация не могут регулироваться только одним из этих гормонов. Кроме того, было показано, что у обезьян секреция этих гормонов происходит независимо. Пролактин был получен в высокоочищенном виде из гипофиза человека, а также из плаценты человека, обезьяны и овцы. Гормон плаценты *плацентарный лактоген* также имеет значительную структурную гомологию с гормоном роста человека.

Таблица 48.3
Некоторые свойства гонадотропных гормонов

Гормон	Молекулярная масса	Содержание углеводов, %
Лютеинизирующий (стимулирующий интерстициальные клетки)		
Человек	28 500	15,5
Овца	30 000	16,0
Фолликулостимулирующий		
Человек	34 000	16,0
Овца	33 000	8,0—9,0
Свинья	29 000	7,0—8,0
Лютеотропин (или пролактин)		
Бык	23 500	0
Овца	23 500	0
Хорионический гонадотропин человека	40 000	30—33
Гонадотропин сыворотки жеребых кобыл	23 000	45,0

В числе углеводов, входящих в состав гонадотропинов, находятся фукоза, манноза, галактоза, N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин и сиаловая кислота. Специфические изменения углеводной части гликопротеидных гормонов, происходящие, например, при инкубации с нейраминидазой или галактозооксидазой, приводят к следующим результатам: 1) увеличение скорости улавливания модифицированного гормона из крови печенью (после внутривенного введения) (гл. 30); 2) снижение биологической активности (в общем пропорциональное количеству удаленных углеводов и изменению структуры); 3) определенная для каждого из гормонов степень изменения иммунологических свойств (утрата специфичности).

Как и в случае других полипептидных гормонов (гл. 41), имеются данные о синтезе предшественников (с более высокой молекулярной массой) гонадотропных гормонов и пролактина в гипофизе, а в плаценте человека — о синтезе плацентарного лактогена. Соответствующие данные для гипофизарных гормонов и плацентарного лактогена были получены в бесклеточных белоксинтезирующих системах (гл. 26), в которых использованы мРНК, выделенные соответственно из клеток опухолей гипофиза крысы и клеток плаценты человека.

48.3.3.3. Биологические аспекты действия гонадотропинов

Фолликулостимулирующий гормон вызывает у самок развитие большого числа граафовых фолликулов и увеличение веса яичников. FSH стимулирует эпителий семявыносящих протоков, вызы-

вая появление большого числа сперматозоидов, находящихся на разных стадиях развития, включая стадию зрелых сперматозоидов. Экскреция FSH с мочой значительно увеличена при ряде состояний: у кастратов, в период после наступления менопаузы, а также при злокачественных опухолях органов размножения.

Лютенизирующий гормон вызывает у самок окончательное созревание фолликулов яичника, появление течки и разрыв фолликула с превращением его в желтое тело. У самцов LH стимулирует образование тестостерона клетками Лейдига. Поскольку лютенизирующий гормон действует на интерстициальные клетки как яичников, так и семенников, его называют также *гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки*. Можно полагать, что действии LH на интерстициальные клетки семенников аналогично действию гормона на окружающие фолликулы клетки яичника.

Пролактин был впервые описан как аденогипофизарный фактор, необходимый для появления молока у самок млекопитающих при родах. У некоторых видов гормон усиливает также секрецию молока. Пролактин действует синергично с эстрогенами, стимулируя пролиферацию молочной железы. Следует отметить, что кортизол (разд. 45.2.6.2) и инсулин (разд. 46.1.4.4) стимулируют пролиферацию и дифференцировку незрелых эпителиальных клеток молочной железы (см. ниже); пролактин же инициирует также секрецию молока в гипертрофированной молочной железе. У молодых голубей пролактин вызывает пролиферативную гипертрофию тонкого в норме зоба, что является основой удобного биологического метода тестирования гормона.

Пролактин тормозит действие гонадотропных гормонов — ингибирует лютенизацию, вызываемую LH, и овуляцию, индуцируемую сывороткой жеребых кобыл. Антиовуляторное действие пролактина проявляется при наличии желтого тела; это указывает на то, что рассматриваемое влияние пролактина на овуляцию вторично, а первичным является действие на секрецию желтым телом прогестерона.

Добавленный *in vitro* к жировой ткани пролактин стимулирует поглощение глюкозы и липогенез. Наблюдаемые после инъекции пролактина эффекты сходны с некоторыми из тех, которые вызываются гормоном роста (см. ниже).

Хотя *хорионический гонадотропин* является гормоном не гипофизарного, а плацентарного происхождения, характер его биологического действия сходен с действием гормонов гипофиза. Он появляется в моче в ранний период беременности, приблизительно в течение первой недели после срока наступления менструального периода; это используют в двух обычно применяемых диагностических тестах на беременность. В тесте Ашгейма — Цондека мочу или «спиртовой» осадок мочи инъецируют неполовозрелой самке мыши (или крысы). Моча беременных женщин, со-

держащая хорионический гонадотропин, увеличивает вес яичников, вызывает созревание фолликулов и кровоизлияния в некоторых неразорвавшихся фолликулах. В тесте Фридмана мочу вводят внутривенно самке кролика и регистрируют ее способность вызывать «овуляторный» ответ (наличие лопнувших фолликулов в яичнике).

Значительные количества гонадотропина, подобного аденогипофизарным гонадотропинам, экскретируются не только при беременности, но и при некоторых других состояниях; это является причиной ошибочно положительных тестов Ашгейма — Цондека и Фридмана. Экскреция таких гонадотропинов наблюдается при хорионэпителиоме (злокачественной опухоли плацентарной ткани) и пузырьном заносе (кистозном дегенеративном заболевании хорионической ткани). Высокое содержание гонадотропинов в моче наблюдается также у самцов с опухолями семенников, состоящими из злокачественной эмбриональной ткани, например при тератоме или эпителиоме. Определение гонадотропинов в моче является ценным диагностическим тестом при этих заболеваниях.

Хорионический гонадотропин дополняет действие гормонов гипофиза при стимулировании роста желтого тела в период беременности, однако этот плацентарный гормон не способен предотвратить атрофию яичников, наступающую у животных после гипопизэктомии. Хорионический гонадотропин стимулирует также клетки Лейдига и развитие наружных мужских половых органов. Эти данные способствовали использованию гормона в клинике; получены обнадеживающие результаты при лечении крипторхизма у мальчиков. Роль гипофизарных гонадотропинов в половом цикле обсуждается далее в этой главе.

48.3.3.4. Механизм действия гонадотропинов

LH, FSH и HCG связываются со специфическими рецепторами в мембранах клеток-мишеней (клетки яичников и семенников). В семенниках крысы рецепторные комплексы имеют кажущуюся молекулярную массу ~200 000. После предварительной обработки фосфолипазами А или С мембраны утрачивают способность связывать FSH. Если к подвергнутым действию фосфолипаз мембранам добавляют фосфоглицеридную фракцию из семенников или фосфатидилсерин, наблюдается частичное восстановление гормон-связывающей способности.

После взаимодействия гонадотропных гормонов с клетками-мишенями происходит увеличение активности аденилатциклазы, связанной с плазматической мембраной, однако опыты *in vitro* с HCG указывают на отсутствие прямой корреляции между внутриклеточной [сАМР] и степенью стероидогенеза. Например, при последовательном удалении углеводных остатков HCG уменьшается способность модифицированного гормона стимулировать на-

копление сАМР в клетках Лейдига крысы; при этом, однако, не наблюдается торможение ни связывания модифицированного гормона с клетками, ни стероидогенеза. Наряду с этим FSH вызывает в семенниках неполовозрелых крыс быстро наступающее увеличение как протеинкиназной активности, так и синтеза ядерной РНК; увеличивается количество хроматина, доступного для транскрипции, что проявляется в увеличении синтеза белков в семенниках. Один из белков, образующийся при действии FSH на семенники, связывает андрогены; он получил название *андроген-связывающего белка*.

Второй путь действия LH (наряду со стимулирующим влиянием на аденилатциклазу желтого тела, обнаруживаемым *in vitro*) — это увеличение синтеза одного из простагландинов группы E (гл. 19); сообщалось о подобном действии TSH *in vitro* на клетки щитовидной железы быка. Следует отметить, что при действии LH на ткань желтого тела повышается активность двух ферментов — холестеринэстеразы и холестерин-ацилтрансферазы. Тем самым обеспечивается образование арахидоновой кислоты — предшественника простагландинов (гл. 19); весьма вероятно, что этот путь обеспечивает увеличение образования внутриклеточных простагландинов.

Рецептор пролактина ($M \sim 220\,000$) из молочных желез кролика связывает HCG и плацентарный лактоген человека. Значительная информация о действии пролактина была получена в исследованиях *in vitro* на эксплантатах ткани молочной железы неполовозрелых мышей. Для дифференцировки эпителиальных секреторных клеток молочной железы необходимы два гормона — кортизол и инсулин; пролактин же стимулирует секрецию молока. Он увеличивает синтез белков молока, казеина, α -лактальбумина и ферментов. Так, например, пролактин индуцирует *in vitro* в препаратах ткани молочной железы, ранее иакубированной с кортизолом и инсулином, синтез казеина и α -лактальбумина — компонента лактозосинтазы (разд. 8.7.2.3). Пролактин действует синергично с инсулином, стимулируя развитие молочных желез в период беременности; он повышает активность протеинкиназ, активируя аденилатциклазу. Индуцирование образования сАМР-связывающего белка в цитозоле эпителиальных клеток молочной железы обусловлено, однако, действием только пролактина. Скоростью определяющим процессом является не синтез сАМР, а индукция гормонами образования белков, с которыми взаимодействует циклический нуклеотид; это является указанием на то, что стимуляция пролактином трансляции мРНК сопряжена с предшествующим (опосредованным действием инсулина и кортизола) ускорением процесса транскрипции.

Прогестерон тормозит образование белков молока — казеина и α -лактальбумина, в то же время он не препятствует росту и

дифференцировке эпителиальных клеток молочной железы. После отторжения плаценты при родах и снижении уровня прогестерона синтез казеина и α -лактальбумина быстро увеличивается. Это обеспечивает образование лактозосинтазы и, следовательно, синтез лактозы — главного углеводного компонента молока.

48.3.4. Соматотропин (гормон роста, GH)

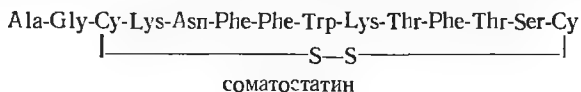
Аденогипофиз секретирует *соматотропин* — гормон, который ускоряет рост и увеличение веса тела. У молодых животных гипопитуитаризм приводит либо к сильному замедлению роста, либо к его полной остановке. Ненормальности роста у людей, например акромегалия, гигантизм и карликовость, связаны с дисфункцией гипофиза.

48.3.4.1. Секреция гормона роста

Ряд гипоталамических гормонов влияют на скорость секреции гипофизом GH. Один из них, TRH, являющийся регулятором секреции TSH (разд. 48.3.1.1), стимулирует также освобождение GH. Оказывая действие непосредственно на центральную нервную систему (разд. 48.3.1), TRH влияет на секрецию GH; однако в этом случае наблюдается торможение секреции GH.

Скорость секреции GH гипофизом регулируют еще два гипоталамических гормона (табл. 41.3); один из них оказывает стимулирующее, а другой — тормозящее действие. Гормон, стимулирующий освобождение GH (GH-RH), был получен в частично очищенном виде из гипоталамусов некоторых видов млекопитающих, однако он не был полностью охарактеризован. Один из опиоидов мозга, β -эндорфин (разд. 37.1.2.6), также стимулирует освобождение GH.

Гипоталамический гормон, тормозящий освобождение соматотропина из гипофиза, получил название *соматостатин*.



Внутривенное введение 10 мкг соматостатина крысе вызывает уже через 15 мин значительное снижение уровня GH в крови. Ранее было отмечено, что инъекция соматостатина человеку снижает секрецию инсулина и глюкагона (гл. 46); соматостатин, следовательно, участвует в регуляции углеводного обмена; он оказывает также влияние на регуляцию этого обмена, осуществляемую гипопитуитарным GH (см. ниже).

Введение соматостатина крысам тормозит индуцируемое TRH освобождение гипофизом TSH; это служит дополнительным доказательством (см. выше) взаимосвязи между действием двух ги-

поталамических гормонов (TRH и соматостатина) и двух гипофизарных гормонов (TSH и GH), скорость секреции которых регулируется гипоталамическими гормонами.

Активность соматостатина была обнаружена в спинном мозге, слизистой желудка, двенадцатиперстной кишки и в поджелудочной железе (разд. 46.3).

В процессе секреции GH в качестве медиатора функционирует, вероятно, cAMP, поскольку инъекция норадреналина или дофамина в жидкость боковых желудочков мозга стимулирует секрецию GH. Кроме того, ткань гипофиза крысы, инкубируемая *in vitro*, отвечает увеличением синтеза и освобождением GH на добавление к среде различных соединений, которые повышают внутриклеточную [cAMP] в результате либо стимулирования аденилатциклазы, либо ингибирования фосфодиэстеразы. Освобождение GH может происходить и в условиях, когда синтез гормона заторможен; так, добавление в среду инкубации пуромидина — ингибитора белкового синтеза, не блокирует стимулирующего освобождение GH действия простагландинов, дибутирил-cAMP, теофиллина и ряда других веществ.

Стандартными клиническими тестами на «освобождающую» GH функцию мозга и аденогипофиза являются гипогликемия, индуцируемая инсулином, или введение аргинина. Регуляция секреции GH концентрацией в плазме таких метаболитов, как глюкоза и аргинин, обусловлена, по-видимому, действием этих веществ не на гипофиз, а на центральную нервную систему, поскольку освобождение гормона, наблюдаемое при индуцируемой инсулином гипогликемии, не происходит в случае поражений гипоталамуса. Освобождение GH увеличивают также эстрогены.

48.3.4.2. Химия гормона роста

Последовательность аминокислот установлена для GH ряда видов. Белок (M 21 000) может агрегировать в щелочном растворе, образуя димеры. В гормоне роста человека (hGH) и *хорионическом соматомаммотропине* из плаценты человека (HCS; разд. 48.3.3) 160 остатков аминокислот (из общего числа 191, имеющих в этих гормонах) занимают идентичные положения. Степень общей гомологии между двумя гормонами, включая все «консервативные» замещения, составляет примерно 96%.

GH и пролактин имеют ряд сходных черт, включая форму молекул, содержание спиральных структур, растворимость; сильно выражена гомология последовательности аминокислот hGH, бычьего GH и HCS. GH и лактогенный гормоны произошли, вероятно, от общего гена-предшественника в результате дупликации. Следует отметить перекрывание некоторых видов гормональной и биохимической активностей обоих гормонов; имеются, однако, значительные различия в потенциальных активностях.

Получены данные, указывающие на синтез в гипофизе высокомолекулярных предшественников как для ГН, так и для пролактина, а в плаценте человека — для плацентарного лактогена; об этом свидетельствуют опыты, проведенные на бесклеточных белок-синтезирующих системах (гл. 26) с использованием мРНК, выделенных соответственно из клеток опухоли гипофиза крысы и плаценты человека. Тиреоидные гормоны и кортикостероиды стимулируют синтез ростового прогормона в культуре клеток гипофиза крысы, повышая, вероятно, количество соответствующей мРНК.

Биологическая активность ГН характеризуется высокой видовой специфичностью. Хотя гормоны различных видов активны при испытаниях на многих других видах, только гормоны приматов активны для человека. Это послужило основанием для многочисленных попыток осуществить частичную деградацию НГН с тем, чтобы выделить небольшое биологически активное «ядро», которое можно было бы затем синтезировать химическим путем. При гидролизе плазмином человека (разд. 29.8) в молекуле НГН расщепляются связи между остатками 134 и 135, а также 140 и 141; образуется молекула, содержащая N-концевую часть (остатки 1—134) и C-концевую часть (остатки 141—191), соединенные дисульфидной связью между остатками 53 и 165. Эта молекула сохраняет почти всю ГН-активность в ряде биологических тестов. После разделения двух фрагментов и испытания их активности было установлено, что многие из метаболических эффектов НГН, проявляемые *in vitro* и *in vivo*, вызываются также фрагментом, содержащим остатки 1—134 нативного гормона. Рекомбинация двух фрагментов за счет нековалентных взаимодействий приводит к почти полному восстановлению ГН-активности. Когда мышам с врожденным ожирением инъектируют пептид, образующийся при ограниченном гидролизе ГН человека или овцы пепсином, это вызывает гипергликемический эффект, подобный эффекту после инъекции ГН. Активный фрагмент является пептидом основного характера; его молекулярная масса (на основании хроматографических свойств), по-видимому, менее 10 000.

48.3.4.3. Действие гормона роста

Повторные инъекции ГН молодым животным (нормальным или гипофизэктомированным) вызывают ускорение роста как костной, так и мягких тканей. На биохимическом уровне действие гормона проявляется в различных метаболических феноменах, в которых трудно выделить отдельные реакции главным образом из-за интегрального характера процессов, лежащих в основе роста и развития тканей. Ростпрототирующее действие гормона проявляется на одних тканях-мишенях в большей мере, чем на других. После

введения ГН наблюдается быстро наступающая, выраженная пролиферация лимфоидной ткани, при этом усиливается ее функция в иммунологических процессах (гл. 47). Повторные инъекции ГН мышам или крысам вызывают у них развитие лимфосаркомы. В то же время гипофизэктомия нарушает иммунологическую компетентность; в эксперименте при введении антисыворотки к ГН наблюдается резко выраженная иммунодепрессия.

Многогранный характер действия ГН (в отличие от действия других аденогипофизарных гормонов) не обусловлен его влиянием на другие эндокринные железы. Действие ГН наблюдается и на гипофизэктомированных животных, несмотря на гипофункцию щитовидной железы, надпочечников и половых желез. ГН может, однако, действовать и в сочетании с другими гормонами. Так, например, анаболическое действие андрогенов у гипофизэктомированных животных минимально выражено; введение же ГН таким животным повышает вызываемую андрогенами задержку азота, а также усиливает рост специфически чувствительных к андрогенам тканей.

Введение ГН вызывает следующие изменения в метаболизме:

1. Стимулирование синтеза РНК и белков в печени и периферических тканях, сопровождающееся задержкой азота (*анаболическое действие* ГН).

2. Повышение уровня глюкозы в крови; этому предшествует быстро наступающая острая гипогликемия, обусловленная освобождением инсулина из поджелудочной железы (*панкреотропный эффект*). Продолжительное введение ГН вызывает глюкозурию, а также усиливает проявления сахарной болезни (*диабетогенный эффект*).

3. Увеличение содержания гликогена в мышцах и сердце (*глюкостатический эффект*) вследствие прямого действия гормона на эти ткани.

4. Двухфазное изменение содержания в плазме незатерифицированных жирных кислот; после быстро наступающего снижения происходит повышение их уровня. Продолжительное введение ГН вызывает кетонемию, кетонурию, а также увеличение содержания в печени липидов, обусловленное ускорением мобилизации последних из депо. Этот эффект является результатом прямого действия ГН на жировую ткань (*липидмобилизующий эффект*).

5. Увеличение размера почек и усиление их функции; увеличение почечного клиренса и канальцевой экскреции (*ренотропный эффект*).

6. Стимулирование ретикулоцитоза (*эритропоэтический эффект*).

7. Стимулирование секреции молока (*лактопоэтический эффект*).

8. Стимулирование хондрогенеза и остеогенеза.

48.3.4.4. Механизм действия гормона роста

Гормон роста оказывает на ткани как прямое, так и косвенное действие. Так, *in vitro* ГН связывается с тканью диафрагмы крысы; при этом происходит активирование мембранно-связанной аденилатциклазы. При введении ГН в среду инкубации эритроциты человека снижают утилизацию глюкозы.

В то же время ряд метаболических эффектов, вызываемых ГН, является результатом косвенного действия гормона, опосредованного другими агентами. Диабетогенный эффект, который осуществляется в результате стимулирования секреции глюкагона, был описан выше. *In vivo* ГН способствует росту скелета и синтезу белка в костной ткани; *in vitro* же он не оказывает действия на эту ткань. Однако сыворотка нормальных животных или тем более животных, которым инъектировали ГН, высокоактивна; *in vitro* она оказывает на костную ткань действие, подобное тому, какое вызывает ГН *in vivo*. При анализе этого явления было установлено, что введение ГН вызывает повышение содержания в крови «вторичных» ростстимулирующих факторов, названных *соматомединами*. Это название используется как родовое для различных ГН-зависимых веществ, которые выступают в качестве посредников при действии ГН. Известно, что биологические и иммунологические свойства ГН характеризуются выраженной видовой специфичностью (см. ниже); данные же о подобной видовой специфичности для какого-либо соматомедина отсутствуют.

Первым идентифицированным соматомедином был сывороточный фактор, стимулирующий *in vitro* включение сульфатов в протеогликаны (гл. 38). Этот *сульфатный фактор* стимулирует также *in vitro* синтез нуклеиновых кислот и белков в ткани хряща кур. В дальнейшем были найдены другие сывороточные соматомедины, проявляющие анаболический эффект при действии на жировую ткань и глиальноподобные клетки человека.

Экстракты, обладающие активностью соматомединов, были получены из тканей печени, мышцы и почки. По крайней мере шесть полипептидов с активностью соматомединов были выделены из плазмы крови человека; все они имеют молекулярную массу порядка 7000. *Соматомедин A₁* является нейтральным полипептидом (*pI* ~7); *in vitro* он стимулирует поглощение сульфатов хондроцитами кур. *Соматомедин A₂* имеет такую же изоэлектрическую точку, как *A₁*, но отличается от него по аминокислотному составу; биологическая активность соматомединов *A₂* и *A₁* сходна. Под наименованием *соматомедин В* объединяют группу из четырех кислых пептидов, которые стимулируют инициацию синтеза ДНК в глиальных клетках. *Соматомедин С* является полипептидом основного характера (*pI* ~7,5); он стимулирует включение сульфата в протеогликаны и синтез ДНК в хряще крысы. Кроме того, этот

соматомедин действует *in vitro* на клетки жировой ткани подобно инсулину (разд. 46.1.4).

Ростстимулирующее действие соматомединов обусловлено связыванием их с клетками-мишенями; в результате связывания происходит снижение внутриклеточной [сАМР]. Соматомедины блокируют также повышение аденилатциклазной активности, вызываемое адреналином в жировых клетках (разд. 45.1.1.3) и паратгормоном в хондроцитах (разд. 43.1.2.2).

Соматомедин С проявляет инсулиноподобное действие на мышечную и жировую ткани, а также на хрящевую ткань. Поскольку активность этого полипептида не тормозится сывороткой крови, содержащей антинсулиновые антитела, соматомедин С был назван *фактором, обладающим неподдаваемой* (соответствующими антителами) *инсулиноподобной активностью*.

Клетки животных, которым был введен ГН, характеризуются *in vitro* повышенными скоростями синтеза мРНК и тРНК, а также более быстрым включением аминокислот в белки. Рибосомы гипопизэктомированных животных характеризуются меньшей, чем в норме, скоростью внедрения аминокислот в белки; если же животным перед операцией вводили ГН, то снижения скорости внедрения не наблюдалось.

Таким образом, ГН проявляет как прямое действие на клетки-мишени, так и не прямое действие, опосредованное соматомединами; ГН увеличивает скорость образования и секреции последних в еще неидентифицированном участке (или участках). Стимулирующее действие тиреоидных гормонов (гл. 42), кортикостероидов и инсулина (гл. 46) на пролиферацию клеток было рассмотрено выше. Становится, следовательно, очевидным, что функцию роста-прототирующих гормонов выполняет группа различных веществ.

48.3.4.5. Гиперсекреция гормона роста у человека

Избыточное образование ГН у человека после достижения возраста, при котором завершается рост скелета, приводит к *акромегалии*; оно обычно обусловлено наличием опухоли аденогипофиза. Характерными признаками гиперсекреции ГН являются следующие:

1. Чрезмерный рост костей рук, ног и лица; ладони становятся несоразмерно широкими, а пальцы сильно утолщаются. Мягкие ткани носа, губ, подбородка и головы разрастаются. Наблюдается чрезмерный рост волос на теле.

2. Увеличиваются внутренние органы (спланхномегалия). Может наблюдаться гипертрофия или аденоматозный рост щитовидной и паращитовидной желез, а также надпочечников. Появляются симптомы гипертиреоза, а также глюкозурия и гипергликемия; последние могут быть обусловлены диабетом панкреатического происхождения.

Если гипофизарная аденома развивается до периода полового созревания и до завершения окостенения, то наблюдается гигантизм. Происходит общий чрезмерный рост скелета; некоторые больные достигают роста 210—240 см и более; конечности обычно оказываются непропорционально длинными.

48.3.4.6. Гипосекретия гормона роста; гипофизарная карликовость

Карликовость, или преждевременная остановка роста, рассматривалась выше как одно из проявлений гипотиреоза (кретинизм, гл. 42); этот тип карликовости может быть следствием первичной недостаточности гипофиза, проявляющейся в неадекватной секреции тиреотропного гормона.

Другой тип остановки роста наблюдается при недостаточности секреции ГН. В отличие от кретинизма гипофизарные карлики не имеют признаков деформации скелета и, как правило, не страдают умственным недоразвитием; для них обычно не характерен непривлекательный внешний вид кретинизма. Рост взрослого карлика может не превышать 90—120 см. Относительные размеры различных частей скелета не отклоняются значительно от нормальных, хотя относительная величина головы обычно увеличена. В ряде случаев была показана роль фактора наследственности при карликовости, обусловленной недостаточной секрецией ГН.

48.3.5. Липотропины

Из экстрактов гипофиза были выделены два гормона, названные α - и β -*липотропинами*. Эти гормоны стимулируют освобождение жирных кислот из жировой ткани как *in vitro*, так и *in vivo*. Особый интерес представляет последовательность аминокислот β -липотропина человека (β -LPH); она приведена на рис. 48.6. Молекула состоит из 91 остатка; в ее структуре имеются последовательности, аналогичные таковым ряда других биологически активных пептидных гормонов. Последовательность остатков β -липотропина 41—58 соответствует β -MSH; последовательность остатков 47—53 соответствует последовательности остатков 4—10 АСТН. Кроме того, в структуре β -LPH имеются последовательности четырех пептидов с опиатоподобной активностью (гл. 37): 61—65 (метионин-энкефалин); 61—76 (α -эндорфин); 61—91 (β -эндорфин) и 61—77 (γ -эндорфин).

Интактный β -LPH не обладает опиатоподобной активностью, однако при инкубации гормона в водном экстракте мозга при нейтральном pH происходит образование продуктов с такой активностью. Эти наблюдения служат еще одним примером того, как биологически активные пептиды образуются в результате от-

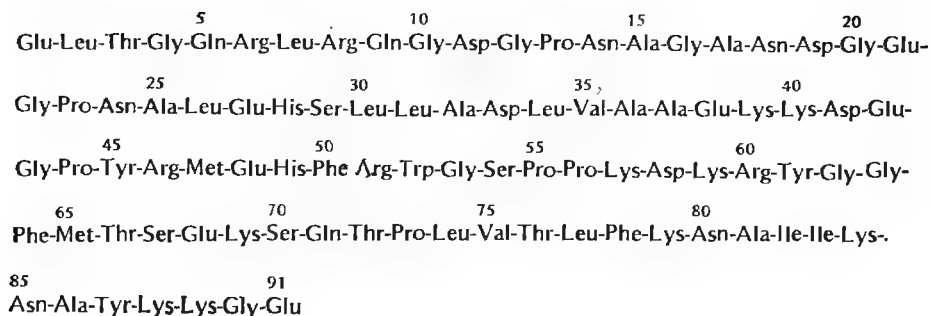


Рис. 48.6. Аминокислотная последовательность β -липотропина человека. В этой последовательности имеются фрагменты (указаны номера остатков), соответствующие следующим биологически активным пептидам: β -MSH (41—58); фрагментам ACTH (4—10 и 47—53); метионин-энкефалину (61—65); α -эндорфину (61—76); β -эндорфину (61—91); γ -эндорфину (61—77).

щепления от более крупной молекулы-предшественника. По-видимому, наряду с функционированием в качестве гипофизарного гормона β -липотропин (или часть его молекулы) является предшественником эндорфинов.

48.4. Половой цикл

Одним из наиболее ярких примеров процесса, осуществляющегося в результате взаимодействия эндокринных желез, является половой или менструальный цикл у половозрелых самок; он осуществляется в результате действия гормонов гипофиза и яичников.

Ритмичные половые циклы, начинающиеся после полового созревания, связаны с образованием и освобождением гонадотропных гормонов аденогипофизом. До периода половой зрелости в обнаруживаемых количествах эти гормоны не секретируются; существенных изменений не происходит также ни в яичниках, ни в семенниках. Причина появления этой «новой» активности гипофиза ко времени достижения половой зрелости не выяснена. Фолликулостимулирующий гормон FSH, действующий синергично с лютеинизирующим гормоном (LH), стимулирует развитие фолликулов в яичниках. При созревании фолликула растущие клетки внутреннего слоя начинают секретировать эстрогены; последние индуцируют секрецию гранулезными клетками фолликулярной жидкости и повышают чувствительность фолликулов к FSH. У женщин FSH стимулирует в течение каждого цикла созревание одного фолликула, хотя иногда могут созреть и два фолликула. Стимулированный фолликул продолжает развиваться, в то время как

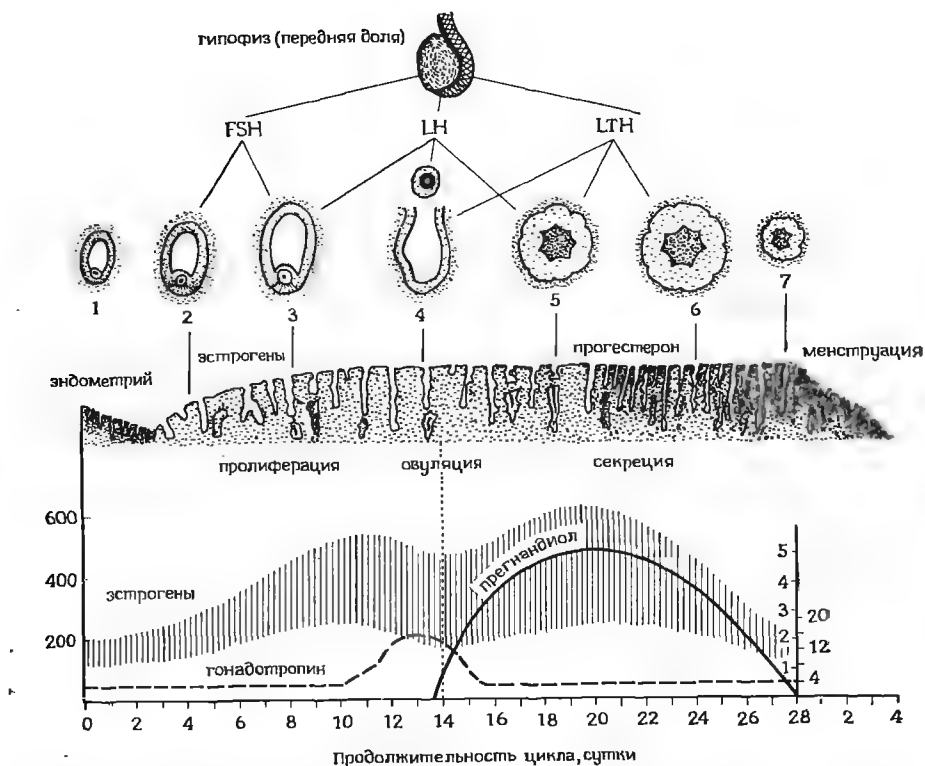


Рис. 48.7. Схема полового цикла женщины. Фолликулостимулирующий гормон (FSH) аденогипофиза стимулирует созревание фолликула яичника. 1 — первичный фолликул; 2 — созревающий фолликул; 3 — зрелый фолликул; 4 — разрыв фолликула (овуляция) в результате действия лютеинизирующего гормона (LH). LH стимулирует образование желтого тела (5); пролактин (LTH) индуцирует секрецию желтым телом прогестерона (6). Если беременность не наступает, то зрелое желтое тело (6) дегенерирует (7). Эндометрий пролиферирует под влиянием эстрогенов в первой фазе цикла и секретирует (под влиянием прогестерона) в период последующей фазы цикла, которая заканчивается менструацией. Внизу показана динамика экскреции гормонов с мочой; вертикальные линии — эстрогены; прерывистая линия — гонадотропины; сплошная линия — прегнандиол. Шкала слева — международные единицы (количество эстрогенов, выделяемых за 24 ч). Шкалы справа: миллиграммы прегнандиола (1—5) и международные единицы гонадотропинов (4—20); показаны количества, экскретируемые за 24 ч. [Houssay B. A., Human Physiology, 2d ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1954.]

другие, которые также находились в процессе созревания, прекращают рост и становятся частично атрезированными.

Образующиеся эстрогены поступают в ток крови и оказывают различное по результату влияние на секреторную активность гипоталамуса и аденогипофиза. Секреция FSH уменьшается, в то время как секреция LH, а также пролактина повышается. LH, действуя на зрелый, чувствительный фолликул, вызывает его разрыв и освобождение яйцеклетки (овуляция); он стимулирует развитие из разорвавшегося фолликула желтого тела. Пролактин индуцирует секрецию образовавшимся желтым телом — прогестерона; последний тормозит секрецию гипофизом LH и пролактина; снижение секреции этих гормонов совпадает с периодом менструации. В период снижения образования LH и пролактина гипофиз возвращается в исходное состояние; далее начинается следующий цикл. Схема цикла приведена на рис. 48.7.

Для выхода яйцеклетки из граафова фолликула в период овуляции необходима значительная деградация стенки фолликула. Было показано, что гранулезные клетки яичника крысы продуцируют активатор плазминогена (разд. 29.8), при этом более интенсивная продукция активатора коррелирует с периодом овуляции. Субстрат этого фермента, плазминоген, имеется в фолликулярной жидкости; было показано, что *in vitro* продукт реакции активации, плазмин, расслабляет полоски ткани стенки фолликула. Установлено также, что *in vitro* содержание активатора плазминогена в гранулезных клетках увеличивается при действии не только FSH и LH, но и cAMP, а также простагландинов E₁ и E₂ (гл. 19). FSH значительно активнее, чем LH, стимулирует синтез активатора плазминогена; можно полагать, что оба гормона оказывают влияние на процесс овуляции.

Приведенные данные позволяют сформулировать следующие представления, относящиеся к роли плазмينا в процессе овуляции:

1. Повышение уровня гонадотропинов или простагландинов увеличивает внутриклеточную [cAMP]. Это стимулирует синтез активатора плазминогена; последний секретируется в фолликулярную жидкость.

2. Плазминоген в фолликулярной жидкости превращается в плазмин.

3. Плазмин инициирует последовательность превращений, которая завершается разрывом фолликула.

48.4.1. Беременность

Секреция прогестерона желтым телом подготавливает эндометрий матки для имплантации оплодотворенного яйца и для удержания эмбриона и плода. Прогестерон понижает также тонус

матки и стимулирует развитие молочных желез, подготавливая их к секрети молока после родов.

Если яйцо не подвергается оплодотворению, то оно не имплантируется в матку и желтое тело регрессирует. В случае же имплантации оплодотворенного яйца желтое тело переходит в активное состояние и нормальный менструальный цикл прерывается. Удаление желтого тела после четырех или пяти месяцев беременности не приводит к аборт, поскольку к этому времени плацента начинает продуцировать прогестерон. В рассматриваемый период беременности резко повышается экскреция с мочой прегнандиола — нормального метаболита прогестерона.

После имплантации яйцеклетки в матку образование эстрогенов, прогестерона и гонадотропинов увеличивается. На ранних стадиях беременности секретиция гонадотропинов значительно усиливается; это служит основой для ряда лабораторных тестов на беременность.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Góth E., Fövényi J., eds., *Polypeptide Hormones*, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1971.
- Li C. H., ed., *Hormonal Proteins and Peptides*, vols. I—IV, Academic Press, Inc., New York, 1973—1977.
- Litwack G., ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vols. I—IV, Academic Press, Inc., New York, 1970—1977.
- Luft R., Hall K., eds., *Somatomedins and Some Other Growth Factors*, Adv. Metabol. Dis., 8, 3—437, 1975.
- Margoulies M., ed., *Protein and Polypeptide Hormones*, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
- Martini L., Ganong W. F., eds., *Neuroendocrinology*, vols. 1 and 2. Academic Press, Inc., New York, 1966, 1967.
- Porter R., Fitzsimons D. W., eds., *Polypeptide Hormones: Molecular and Cellular Aspects*, Ciba Foundation Symposium No. 41, Elsevier-Excerpta Medica-North-Holland Publishing Company, Amsterdam, 1976.
- Saxena B. B., Beling C. G., Gandy H. M., eds., *Gonadotropins*, Wiley-Interscience, New York, 1972.
- Scharrer E., Scharrer B., *Neuroendocrinology*, Columbia University Press, New York, 1963.
- Walter E., ed., *Neurophysins*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 248, 5—512, 1975.
- Wolstenholme G. E. W., Knight J., eds., *The Pineal Gland*, Churchill-Livingstone, London, 1971.
- Wolstenholme G. E. W., Knight J., eds., *Lactogenic Hormones*, Churchill-Livingstone, Edinburgh and London, 1972.
- Wurtman R. J., Axelrod J., Kelley D. E., *The Pineal*, Academic Press, Inc., New York, 1968.

Обзорные статьи

- Axelrod J., *The Pineal Gland: A Neurochemical Transducer*, Science, 184, 1341—1348, 1974.
- Boss B., Vale W., Grant G., *Hypothalamic Hormones*, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. III, pp. 87—118, Academic Press, Inc., New York, 1975.

- Bowley T. A., Li C. H., The Chemistry of Human Pituitary Growth Hormone, *Adv. Enzymol.*, 42, 73—166, 1975.
- Burgus R., Guillemin R., Hypothalamic Releasing Factors, *Annu. Rev. Biochem.*, 39, 499—526, 1970.
- Canfield R. E., Morgan F. J., Kammerman S., Bell J. J., Agosto G. M., Studies of Human Chorionic Gonadotropin, *Recent Progr. Horm. Res.*, 27, 121—164, 1971.
- Dorfman R. I., Mechanism of Action of Gonadotropins and Prolactin, pp. 317—335, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. II, Academic Press, Inc., New York, 1972.
- Dumont J. E., The Action of Thyrotropin on Thyroid Metabolism, *Vitam. Horm.*, 29, 287—412, 1971.
- Frantz A. G., Kleinberg D. L., Noel G. L., Studies on Prolactin in Man, *Recent Progr. Horm. Res.*, 28, 527—590, 1972.
- Garren L. D., Gill G. N., Masul H., Walton G. M., On the Mechanism of Action of ACTH, *Recent Prog. Horm. Res.*, 27, 433—478, 1971.
- Guillemin R., Hypothalamic Control of the Secretion of Adenohypophysial Hormones, *Adv. Metabol. Dis.*, 5, 1—51, 1971.
- Guillemin R., Burgus R., Vale W., The Hypothalamic Hypophysiotropic Thyrotropin-releasing Factor, *Vitam. Horm.*, 29, 1—39, 1971.
- Kastin A. J., Gual C., Schally A. V., Clinical Experience with Hypothalamic Releasing Hormones, I: Thyrotropin-releasing Hormone, *Recent Prog. Horm. Res.*, 28, 173—220, 1972.
- Kowal J., ACTH and the Metabolism of Adrenal Cell Cultures, *Recent Prog. Horm. Res.*, 26, 623—676, 1970.
- Li C. H., β -Endorphin: A Pituitary Peptide with Potent Morphine-like Activity, *Arch. Biochem. Biophys.*, 183, 592—604, 1977.
- Martin T. F. J., Tashjian A. H., Jr., Cell Culture Studies of Thyrotropin-Releasing Hormone Action, pp. 269—312, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1977.
- McKenzie J. M., The Long-acting Thyroid Stimulator, *Recent Prog. Horm. Res.*, 23, 1—46, 1972.
- Meites J., Lu K. H., Wuttke W., Welsch C. W., Nagasawa H., Quadri S. K., Recent Studies on Functions and Control of Prolactin Secretion in Rats, *Recent Prog. Horm. Res.*, 28, 471—526, 1972.
- Pierce J. G., Liao T., Howard S. M., Shome B., Cornell J. S., Studies on the Structure of Thyrotropin: Its Relationship to Luteinizing Hormone, *Recent Prog. Horm. Res.*, 27, 165—212, 1971.
- Reichlin S., Martin J. B., Mitnick M., Boshans R. L., Grimm Y., Bollinger J., Gordon J., Malcara J., The Hypothalamus in Pituitary-Thyroid Regulation, *Recent Progr. Horm. Res.*, 28, 229—286, 1972.
- Robertson G. L., The Regulation of Vasopressin Function in Health and Disease, *Recent Prog. Horm. Res.*, 33, 333—385, 1977.
- Rudinger J., Pliška V., Krejčí I., Oxytocin Analogs in the Analysis of Some Phases of Hormone Action, *Recent Prog. Horm. Res.*, 28, 131—172, 1972.
- Sawyer W. H., Homologies of Structure and Function among Neurohypophysial Peptides, *Miami Winter Symp.*, 1, 257—260, 1970.
- Sawyer W. H., Manning M., Synthetic Analogues of Oxytocin and the Vasopressins, *Annu. Rev. Pharmacol.*, 13, 5—17, 1973.
- Saxena B. N., Protein-Polypeptide Hormones of the Human Placenta, *Vitam. Horm.*, 29, 95—151, 1971.
- Schally A. V., Arimura A., Kastin A. J., Hypothalamic Regulatory Hormones, *Science*, 179, 341—350, 1973.
- Schell-Frederick E., Dumont J. E., Mechanism of Action of Thyrotropin, pp. 415—463, in G. Litwack, ed., *Biochemical Actions of Hormones*, vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1970.
- Schwartz N. B., Reproduction: Gonadal Function and Its Regulation, *Annu. Rev. Physiol.*, 34, 425—572, 1972.

- Topper Y. J.*, Multiple Hormone Interactions in the Development of Mammary Gland in Vitro, Recent Progr. Horm. Res., **26**, 287—308, 1970.
- Vale W., Brazeau P., Rivier C., Brown M., Boss J., Rivier J., Burgus R., Ling N., Guillemain R.*, Somatostatin, Recent Prog. Horm. Res., **31**, 365—397, 1975.
- Wilbur J. F., Montoya E., Plotnikoff N. P., White W. F., Gendrich R., Renaud L., Martin J. B.*, Gonadotropin-releasing Hormone and Thyrotropin-releasing Hormone: Distribution and Effects in the Central Nervous System, Recent Prog. Horm. Res., **32**, 117—159, 1976.
- Wyk J. J., van, Underwood L. E., Hintz R. L., Clemmons D. R., Voina S. J., Weaver R. P.*, The Somatomedins: A Family of Insulin-like Hormones under Growth Hormone Control, Recent Prog. Horm. Res., **30**, 259—318, 1974.
- Yen S. S. C., Lasley B. L., Wang C. F., Leblanc H., Siler T. M.*, The Operating Characteristics of the Hypothalamic-Pituitary System during The Menstrual Cycle and Observations of Biological Action of Somatostatin, Recent Prog. Horm. Res., **31**, 321—363, 1975.

ЧАСТЬ ШЕСТАЯ

ПИТАНИЕ

Глава 49

ОСНОВНЫЕ ПИТАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

49.1. Предмет науки о питании

Наука о питании должна ответить на следующие вопросы. Какие вещества и в каких количествах необходимы млекопитающим для роста, сохранения жизнедеятельности и воспроизведения? Что происходит при невозможности удовлетворения этих потребностей и к каким последствиям приводит потребление питательных веществ в избыточном (по сравнению с потребностями организма) количестве? Какова биологическая функция каждого из питательных веществ? Каким образом нарушение этих биологических функций приводит к явным признакам недостаточности? Какие пищевые продукты позволяют животному удовлетворить потребность в питательных веществах и в каких количествах требуются эти пищевые продукты?

Все основные питательные вещества рассматривались ранее при обсуждении их метаболической роли. В дальнейшем изложении ответы на поставленные выше вопросы будут рассмотрены в пределах имеющихся в настоящее время возможностей. Обсуждение будет сосредоточено на питательных веществах, которые не могут синтезироваться у человека из других компонентов пищи. В число этих веществ входят вода, неорганические ионы и ряд органических соединений; однако потребности в воде были уже подробно рассмотрены выше (гл. 32). Рассматриваемые неорганические вещества — это главные анионы и катионы вне- и внутриклеточных жидкостей и скелета, а также ряд элементов, необходимых в меньших количествах. Углеводы и липиды требуются в качестве топлива, а также как предшественники для синтеза различных соединений. Аминокислоты необходимы для синтеза белков и других азотистых соединений. Дополнительные факторы питания, называемые витаминами, часто используются организмом как структурные

Таблица 49.1

Компоненты пищи, необходимые для человека

Аминокислоты	Элементы	Витамины
Незаменимые		
Изолейцин	Кальций	Аскорбиновая кислота
Лейцин	Хлор	Холин ^а
Лизин	Медь	Фолиевая кислота
Метионин	Иод	Ниацин ^б
Фенилаланин	Железо	Пиридоксин
Треонин	Магний	Рибофлавин
Триптофан	Марганец	Тиамин
Валин	Фосфор	Витамин В ₁₂
	Калий	Витамины А ₁ , D ^в , Е и К
	Натрий	
	Цинк	
Предположительно незаменимые		
Аргинин ^г	Фтор	Биотин
Гистидин ^г	Молибден	Пантотеновая кислота
	Селен	Полиненасыщенные жирные кислоты

^а Потребность удовлетворяется при адекватном поступлении с пищей метионина.

^б Потребность может быть удовлетворена за счет синтеза из триптофана пищи.

^в Потребность может быть удовлетворена при нахождении детей на солнце. Не имеется данных о необходимости для взрослых.

^г Имеются данные о том, что эта аминокислота не является необходимой для поддержания азотистого равновесия у взрослых (по крайней мере в течение непродолжительного периода), однако она, по-видимому, необходима для нормального роста детей.

компоненты коферментов. Было убедительно показано, что приблизительно 24 органических соединения являются необходимыми компонентами диеты. Ввиду сложного химического состава живых организмов приведенный в табл. 49.1 перечень *незаменимых* компонентов пищи примечателен скорее тем, что он относительно невелик, а не тем, что он обширен.

49.2. Подопытные животные

Установление значения характера питания в этиологии некоторых заболеваний человека стимулировало поиск специфических питательных веществ, потребление которых могло бы предотвра-

тить эти заболевания. К числу таких питательных веществ, обнаруженных в ходе исследований, относятся витамины А, D, B₁₂, тиамин, ниацин и аскорбиновая кислота. Для этих исследований необходимо вызвать состояния недостаточности у экспериментальных животных в контролируемых условиях. Были использованы животные различных видов. Подходящими тест-животными при исследовании недостатка тиамина оказались куры и голуби, ниацина и витамина D — собаки, аскорбиновой кислоты — морские свинки. Наиболее часто использовали белых крыс. Крысы являются всеядными животными, их желудочно-кишечный тракт сопоставим с человеческим, и, что самое главное, их потребности в питательных веществах сходны с таковыми у людей. Редко, однако, оказывается возможным воспроизвести у экспериментальных животных заболевание, идентичное тому, которое развивается в условиях недостатка определенных питательных веществ у человека. Часто единственным критерием недостатка является нарушение роста молодых животных. Если установлено, что скорость роста животного пропорциональна количеству поступающего с пищей лимитируемого (исследуемого) питательного вещества в условиях, когда все остальные питательные вещества имеются в рационе в адекватных количествах, то оказывается возможным биологическое испытание природных пищевых продуктов и концентратов. В течение периода между обнаружением каждого нового дополнительного фактора питания и его завершающей идентификацией принято устанавливать стандартную единицу активности, а именно количество фактора, необходимое для вызывания у подопытного животного специфической количественной ответной реакции. После того как исследуемый фактор оказывается доступным в чистом виде, данные о его содержании выражают в единицах массы. Если, однако, несколько структурно близких природных веществ проявляют в условиях биоиспытаний сходную активность, то ее выражают в стандартных единицах.

49.2.1. Исследование факторов питания и микроорганизмы

Было найдено много видов бактерий, плесеней, дрожжей и грибов, для которых одно или несколько питательных веществ являются факторами роста; это послужило основой для ряда быстрых количественных микробиологических методов определения этих веществ.

Инозит, пантотеновая кислота и биотин были впервые идентифицированы как необходимые факторы роста для некоторых штаммов дрожжей. Роль фолиевой кислоты в качестве фактора роста ряда штаммов *Lactobacilli* была открыта за несколько лет до того, как было установлено, что она является необходимым компонентом питания млекопитающих. Витамин B₁₂ был иденти-

Таблица 49.2

Суточные пищевые рационы, рекомендованные для планирования рационального

Возраст, число лет	Вес, кг	Рост, см	Калорий- ность, ккал ^б	Белок, г	Жирорастворимые витамины ^в			Водо	
					А	Д	Е ^г	Аскор- биновая кис- лота, мг	
Младенцы	0,0—0,5	6	60	117 ^ж	2,2 ^ж	1400	400	4	35
	0,5—1,0	9	71	108 ^ж	2,0 ^ж	2000	400	5	35
Дети	1—3	13	86	1300	23	2000	400	7	40
	4—6	20	110	1800	30	2500	400	9	40
	7—10	30	135	2400	36	3300	400	10	40
Мужчины	11—14	44	158	2800	44	5000	400	12	45
	15—18	61	172	3000	54	5000	400	15	45
	19—22	67	172	3000	54	5000	400	15	45
	23—50	70	172	2700	56	5000	—	15	45
	51+	70	172	2400	56	5000	—	15	45
Женщины	11—14	44	155	2400	44	4000	400	12	45
	15—18	54	162	2100	48	4000	400	12	45
	19—22	58	162	2100	46	4000	400	12	45
	23—50	58	162	2000	46	4000	—	12	45
	51+	58	162	1800	46	4000	—	12	45
Беременные	—	—	—	+300	+30	5000	400	15	60
Кормящие	—	—	—	+500	+20	6000	400	15	80

^а По данным на 1974 г., представленным организациями The Food and Nutrition Board, стремились учесть вариации индивидуальных особенностей здоровых людей, проживающих в различных климатических условиях; при этом обеспечивается поступление и таких компонентов, по приведенным в тексте.

^б Килоджоуль (кДж)=4,2 ккал.

^в В международных единицах.

^г Общая активность витамина Е, смесь 80% α-токоферола и 20% других токоферолов.

^д Рекомендованные дозы фолиевой кислоты основаны на содержании ее в пищевых продуктах; могут быть уменьшены по крайней мере в 4 раза.

^е Потребность выражена в количестве ниацина; установлено, что из 60 мг пищевого

^ж ж — вес в килограммах.

^а Поскольку эта увеличенная потребность не может быть обеспечена обычной диетой,

питания практически здоровых людей (США)^a

растворимые витамины						Минеральные компоненты					
Фолиевая кислота, ДМКГ	Ниацин, мг	Рибофлавин, мг	Тиамин, мг	Витамин В ₆ , мг	Витамин В ₁₂ , МКГ	Са, мг	Р, мг	І, МКГ	Fe, мг	Mg, мг	Zn, мг
50	5	0,4	0,3	0,3	0,3	360	240	35	10	60	3
50	8	0,6	0,5	0,4	0,3	540	400	45	15	70	5
100	9	0,8	0,7	0,6	1,0	800	800	60	15	150	10
200	12	1,1	0,9	0,9	1,5	800	800	80	10	200	10
300	16	1,2	1,2	1,2	2,0	800	800	110	10	250	10
400	18	1,5	1,4	1,6	3,0	1200	1200	130	18	350	15
400	20	1,8	1,5	1,8	3,0	1200	1200	150	18	400	15
400	20	1,8	1,5	2,0	3,0	800	800	140	10	350	15
400	18	1,6	1,4	2,0	3,0	800	800	130	10	350	15
400	16	1,5	1,2	2,0	3,0	800	800	110	10	350	15
400	16	1,3	1,2	1,6	3,0	1200	1200	115	18	300	15
400	14	1,4	1,1	2,0	3,0	1200	1200	115	18	300	15
400	14	1,4	1,1	2,0	3,0	800	800	100	18	300	15
400	13	1,2	1,0	2,0	3,0	800	800	100	18	300	15
400	12	1,1	1,0	2,0	3,0	900	800	80	10	300	15
800	+2	+0,3	+0,3	2,5	4,0	1200	1200	125	18+ ³	450	20
600	+4	+0,5	+0,3	2,5	4,0	1200	1200	150	18	450	25

National Academy of Sciences-National Research Council (США). При составлении рационов в США, в условиях обычного эмоционального напряжения. Рационы должны включать потребность в которых охарактеризована менее полно. Некоторые дополнительные сведения

дуктах (по данным определения на *Lactobacillus*). Дозы препаратов чистой фолиевой кислоты и триптофана образуются примерно 1 мг ниацина.

рекомендуется принимать препараты железа.

фицирован в одной из лабораторий как фактор, необходимый для роста *Lactobacillus lactis* Dorner.

Бактерии желудочно-кишечного тракта в результате своей жизнедеятельности поставляют организму хозяина значительное количество витаминов. Это позволяет объяснить более ограниченные требования к набору питательных веществ со стороны жвачных и тех видов животных, которые имеют большую слепую кишку (например, лошадь и кролик). В меньшей степени это относится и к человеку, кишечная флора которого обеспечивает значительную долю его потребности в биотине и витамине К. Роль кишечной флоры в питании была установлена при включении в рацион антибиотиков и при обследовании животных, которые росли в стерильных условиях и в кишечнике которых, следовательно, не было бактерий.

49.2.2. Потребности человека в питательных веществах

Наиболее серьезные трудности при изучении питания человека связаны с невозможностью на практике в течение достаточно длительного периода времени использовать рационы, состоящие исключительно из химически чистых компонентов, а также с неопределенностью при трактовке результатов, обусловленной активностью кишечной флоры. Трудно также определить количественные показатели потребности во многих незаменимых питательных веществах. Исследование азотистого баланса позволило установить количества незаменимых аминокислот, необходимые для поддержания азотистого равновесия у взрослого человека в течение непродолжительного периода времени, однако не удалось определить потребности в аминокислотах у детей. Исследования «балансного» характера были использованы также для установления количественной потребности в таких элементах, как калий, кальций и железо. Наиболее поразительным результатом этих исследований является, по-видимому, обнаружение значительной вариабельности в пределах популяции. Так, например, количество кальция, необходимое для поддержания баланса у одного индивидуума, может быть в два или три раза больше, чем у другого. Подобная же ситуация характерна и для потребности в железе. Количественные потребности в витаминах установлены еще менее надежно. Рекомендованные суточные дозы, приведенные в табл. 49.2, показывают содержание витамина в рационе, которое, согласно клиническому опыту, не приводит к проявлениям недостаточности; эти величины не должны рассматриваться как минимальная потребность; они являются показателями, на которые следует ориентироваться при планировании диеты для здоровых людей.

Таблица 49.3

Потребность молодых людей в аминокислотах^а

Аминокислота	Количество, мг/кг	Относительное количество ^б
Аргинин	0	0
Гистидин	0	0
Триптофан	7	1,0
Фенилаланин	31	4,3
Лизин	23	3,2
Треонин	14	1,9
Валин	23	3,2
Метионин	31	4,3
Лейцин	31	4,3
Изолейцин	20	2,8

^а По Данным: Rose W. C., Fed. Proc., 8, 546 (1949).^б Потребность, выраженная в относительных величинах (по отношению к триптофану, количество которого принято за 1,0).

49.2.3. Белок

Животным для питания необходим не белок per se, а определенные аминокислоты, освобождающиеся при его гидролизе (гл. 21). Оказалось, что аминокислоты, необходимые для роста крысы, являются также необходимыми и для детей. В табл. 49.3 приведены количества каждой из аминокислот, требуемые для поддержания азотистого равновесия у молодых людей; эти значения, вероятно, завышены и обеспечивают значительную степень «безопасности». Хотя рассматриваемые исследования не показали, что гистидин необходим для поддержания азотистого равновесия, это не означает, что он не является необходимым для взрослого человека. Известно, что у детей продолжительный недостаток гистидина приводит к нарушению образования гемоглобина и возникновению экземы.

На величины потребностей в определенных аминокислотах, приведенных в табл. 49.3, сильно влияет состав общей смеси аминокислот, получаемой организмом; так, например, потребность в фенилаланине и метионине значительно уменьшается при достаточном обеспечении тирозином и цистином соответственно. Если в эксперименте молодые крысы получают лишь минимальные количества незаменимых аминокислот, то поразительным стимулом для роста животных оказывается введение в рацион некоторых

заменяемых аминокислот, например глутаминовой кислоты и аргинина. В то же время введение в рацион больших количеств других заменяемых аминокислот, особенно глицина, может привести к значительному замедлению роста. Для оптимального питания необходима, следовательно, *сбалансированная смесь* аминокислот.

Еще одним примером могут служить опыты по скормливанию крысам белка клейковины пшеницы. Этот белок относительно беден лизином. Если на его долю приходится 30% белка рациона крысы, то для обеспечения эффективного роста необходимо дополнительно давать животному лизин (0,8%); если же доля этого белка составляет 60%, то для достижения той же скорости роста необходимо давать 1,3% лизина.

49.2.3.1. Биологическая ценность белков

Под *биологической ценностью* индивидуального белка понимают его относительную питательную ценность по сравнению со стандартным белковым препаратом; при этом учитывается как фактор перевариваемости, так и аминокислотный состав. Для определения биологической ценности используется ряд методов, в том числе: определение скорости роста молодых крыс при изменении содержания в рационе исследуемого белка; установление минимального содержания данного белка в рационе, при котором сохраняется азотистое равновесие у взрослых особей различных видов; выяснение влияния определенного количества данного белка на уровень незаменимых аминокислот в сыворотке. По результатам этих методов белки, не содержащие какой-либо из незаменимых аминокислот, не обладают биологической ценностью при сравнении со стандартным белковым препаратом, например лактальбумином, который содержит все незаменимые аминокислоты и легко переваривается. Казеин, лактальбумин, смесь мышечных белков и смесь белков куриного яйца характеризуются приблизительно одинаковой ценностью. В табл. 49.4 показано, какое количество белка из различных источников (если он является единственным белком в рационе) позволяет поддерживать азотистое равновесие у взрослого человека в нормальных условиях.

Растительные белки менее ценны, чем животные, в питательном отношении. В общем растительные белки беднее лизином, метионином и триптофаном; они перевариваются труднее, чем животные белки. Следует, однако, иметь в виду, что характер неполноценности белков различен и что имеется много возможных комбинаций двух или более неполноценных белков, которые являются удовлетворительными в питательном отношении. Например, Inсарага — смесь растительных белков, выпускаемая и распространяемая Институтом питания Центральной Америки и Панамы, содержит 29% непросеянной кукурузной муки, 29% непросеянной

Таблица 49.4

Количество белка из различных пищевых продуктов, обеспечивающее поддержание азотистого равновесия у взрослого человека^а

Источник белков	Ежедневный прием, г/70 кг
Бифштекс	19,2
Яйцо цельное	19,9
Хлеб	20,7
Треска	21,6
Хлопковая мука	23,0
Дрожжи	24,0
Молоко	24,4
Соевая мука	25,4
Смешанный растительный белок ($2/3$) и животный белок ($1/3$) ^б	27,1
Общая смешанная диета ^в	27,6
Картофель	29,6
Белая соевая мука ^г	29,8
Растительная диета ^д	32,4
Пшеничная мука	38,4
Белая мука	42,1
Пшеничный хлеб	66,8

^а По данным: *Mitchell H. H.*, chap. 2 in: *M. Sahyun, ed., Proteins and Amino Acids in Nutrition*, Reinhold Publishing Corporation, New York, 1948.

^б Количество каждого компонента в растительной диете снижается на $1/3$; в диету вводят мясо, на долю которого приходится $1/3$ общего белка.

^в Дешевая смешанная диета (США), в которой 47% общего азота обеспечивается животными белками.

^г 36% белка соевой муки + 64% белка белой муки.

^д Распределение азота: 50% — белая мука; 12% — другие злаки, 13% — картофель, 17% — различные овощи, 8% — фрукты.

муки сорго, 38% муки семян хлопчатника, 3% дрожжей *Torila*, а также CaCO_3 и витамин А; по биологической ценности она лишь незначительно уступает коровьему молоку. Другим примером может служить CSM — смесь кукурузной муки, соевой муки и высушенного обезжиренного молока; она содержит 20% белка; эта смесь широко использовалась как добавка к бедным белком хлебным рационам в тех районах земного шара, в которых широко распространено недоедание у детей.

Если в рацион вводят несколько взаимно дополняющих неполноценных белков, то они должны поступать в организм одновременно. Животные не создают депо аминокислот и могут синтезировать белки только в условиях, когда все входящие в их состав аминокислоты присутствуют одновременно. Например, крысы не растут, если режим их питания построен таким образом, что незаменимые аминокислоты дают животному поочередно, с интервалами в три часа.

49.2.3.2. Влияние белковой недостаточности

Данных о том, что недостаток одной из аминокислот вызывает определенное заболевание человека, не имеется. У крыс в таких условиях помимо неизбежной задержки роста наблюдается потеря аппетита и развиваются нарушения, отмеченные в табл. 49.5. Если же принудительно скормливать подопытным крысам рацион, лишенный одной из аминокислот, в количестве, соответствующем тому, которое потребляют хорошо питающиеся контрольные животные, то у подопытных животных развивается синдром, харак-

Таблица 49.5

Проявление недостаточности отдельных аминокислот у крыс^а

Аминокислоты	Симптомы ^б	
	Молодые крысы ^в	Взрослые крысы
Аргинин		Гипоспермия
Цистин	Острый некроз печени	—
Гистидин	Катаракта	—
Изолейцин	Анемия, гипопротейнемия	—
Лейцин	Гипопротейнемия	—
Лизин	Анемия, внезапная гибель	Анемия; анэструс
Метионин	Анемия, гипопротейнемия; облысение; геморрагии в почках; ожирение печени и цирроз	Анемия; гипопротейнемия; ожирение печени и цирроз
Треонин	Отек	—
Триптофан	Катаракта, замедление роста зубов, облысение; гиперплазия слизистой желудка	Васкуляризация роговицы; облысение, атрофия семенников, рассасывание плода
Валин	Двигательная дисфункция	—

^а По данным: *Albanese A. A.*, J. Clin. Nutr., 1, 46 (1952).

^б Все изменения исчезают, если вскоре после появления симптомов недостаточности в рацион вводится соответствующая аминокислота.

^в Все виды недостаточности и нарушение баланса аминокислот вызывают васкуляризацию роговицы у молодых крыс.

теризующийся исчезновением запасов гликогена в печени, увеличением содержания в ней липидов, атрофией поджелудочной железы, слюнных желез, селезенки, желудка; возникают, следовательно, изменения, подобные тем, которые характерны для квашиоркора у человека (см. ниже).

У крыс, находящихся на продолжительное время на малобелковой диете (дополнительно получающих холин), развиваются анемия, гипоальбуминемия и отеки — симптомы, обычно наблюдаемые у голодающих людей. Пептические язвы (подобные тем, которые появляются у крыс, находящихся на малобелковой диете) необычайно часто встречаются у жителей ряда районов Индии, население которых не получает животных белков; растительные же белки их пищи являются низкокачественными. Содержание крыс на малобелковой диете приводит также к выраженному подавлению секреции аденогипофиза, что проявляется в снижении основного обмена, остановке роста, понижении активности коры надпочечников, наступлении анэструса и торможении лактации. Подобные же последствия недостатка белков в диете были отмечены у лиц, находившихся в лагерях военнопленных после второй мировой войны.

В экономически бедных районах, таких, как тропическая Америка, Центральная и Южная Африка и Индия, недостаточное количество белка в рационе является важным этиологическим фактором заболевания детей, первоначально получившего в Центральной Африке название *квашиоркор*. Это название в настоящее время часто используется при сходных синдромах в других частях света. Заболевание характеризуется задержкой роста, анемией, гипопротеминемией (часто с отеком), жировой инфильтрацией печени (приводящей к фиброзу) и к появлению у молодых негров красной или коричневой окраски волос. Часто наблюдается атрофия ацинарных клеток поджелудочной железы, сопровождающаяся диарреями и стеатореями. В результате выключения пищеварительной секреции поджелудочной железы не усваиваются даже те небольшие количества белка, которые имеются в рационе. Развивается поражение почек, которое приводит к резкому увеличению экскреции с мочой свободных аминокислот. Если в рационе содержится много железа, то слизистая кишечника оказывается неспособной ограничить его всасывание, и железо накапливается в печени. Обычно это заболевание развивается у детей, которые питаются почти исключительно кашей, приготовленной из бананов, таро, проса и, чаще всего, кукурузы. В то время как в порции молока с калорийностью 100 ккал находится 5,4 г белка, в приведенных выше продуктах на 100 ккал приходится менее 2 г белка; кроме того, они не содержат ряда необходимых факторов питания. Симптомы заболевания исчезают при лечении богатым белком рационом, содержащим значительные количества мясных или молоч-

ных продуктов. У нелеченых детей смертность составляет 30—90%; эти дети очень чувствительны к инфекции, у них часто наступает острая диаррея. Первичная карцинома печени у жителей рассматриваемых районов встречается значительно чаще, чем у жителей других областей.

Среди проблем питания мирового масштаба предотвращение квашиоркора, несомненно, является одной из главных; поскольку рост населения опережает увеличение производства пищевых продуктов, значение этой проблемы будет увеличиваться. Она может быть решена только в результате контроля за ростом численности населения, улучшения культуры земледелия, а также общего экономического развития. Основной причиной заболевания является низкое содержание лизина в рассмотренных выше продуктах и в пшеничной муке. Одним из путей решения проблемы является добавление в пищу синтетического лизина; наряду с этим предложены новые сорта кукурузы, содержащие гены *opaque-2* или *florig-2*. Если содержание лизина в белках обычной кукурузы составляет 2,8 г на 100 г, то белок сортов, положительных по гену *opaque-2*, содержит в 100 г 4,7 г лизина.

49.2.4. Липиды

Исследования, которые провели в 1929 г. Бэр и Бэр (Burr and Burr), показали, что при отсутствии в рационе крыс полиненасыщенных жирных кислот у них развивается синдром, характеризующийся дерматитом, некрозом хвоста, бесплодием, гиперемией тканей почек и набуханием последних. В последующих исследованиях, проведенных на мышах и собаках, было установлено, что у этих животных также ограничена способность синтезировать полиненасыщенные жирные кислоты.

Состав липидов митохондрий печени у крыс значительно изменяется при недостатке незаменимых жирных кислот. В таких митохондриях ослаблен дыхательный контроль и легче, чем в «нормальных» митохондриях, происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования такими агентами, как динитрофенол и дигитонин.

Если взрослый человек в течение нескольких месяцев не получает с пищей полиненасыщенные жирные кислоты, то концентрация последних в плазме значительно снижается. Следует, однако, учитывать, что полное отсутствие ненасыщенных жирных кислот в рационе маловероятно, поскольку они широко распространены в обычных продуктах. Хотя специфической функции линоленовой кислоты не установлено, а арахидоновая кислота (которая легко образуется у человека из линоленовой, гл. 17) полностью удовлетворяет потребности экспериментальных животных в полиненасыщенных кислотах, принято считать незаменимыми соединениями

обе эти жирные кислоты. Необходимость включения в рацион полиненасыщенных жирных кислот связана, вероятно, с их ролью предшественников простагландинов (гл. 19) и участием в образовании клеточных мембран (гл. 11).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что гиперлипемия и, следовательно, атеросклероз могут возникать в результате *относительного* недостатка полиненасыщенных жирных кислот. Образование жировых бляшек в интиме артерий (атероматоз) происходит, по-видимому, наиболее легко при повышении концентрации липидов в сыворотке крови. Состав отложений в сосудах сходен с составом липидов сыворотки в период образования бляшек. Концентрация липидов в плазме крови в известной степени определяется характером рациона.

Изменения количества холестерина в обычных пределах, как это бывает при нормальном питании, не оказывает существенного влияния на уровень липидов. При введении в экспериментальную диету большего количества холестерина наблюдаемая картина зависит от дозы холестерина и состава диеты. Если на долю вводимого холестерина приходится 2% рациона, то наблюдается резкая липемия; триацилглицерины мобилизуются из жировой ткани и откладываются в печени. Введение несколько меньшего количества холестерина приводит к выраженной липемии; при этом весьма высокой оказывается концентрация самого холестерина и снижается содержание полиненасыщенных жирных кислот в различных фракциях липидов сыворотки. Этот метод используется для вызывания экспериментального атеросклероза. При диете же, крайне бедной липидами, наблюдается быстрое падение содержания в плазме всех липидных фракций; следует, однако, отметить, что при рационе, лишенном липидов, но богатом углеводами, может происходить увеличение содержания триацилглицеринов в сыворотке крови.

В условиях, при которых количество липидов в рационе обеспечивает от 20 до 60% всей калорийности (в США при обычной диете около 40% калорийности приходится на долю липидов), уровень липидов в крови зависит от природы липидов пищи. Если жирные кислоты последних являются преимущественно (или только) насыщенными и мононенасыщенными, как это имеет место, когда в рационе доминируют животные жиры, концентрация липидов в крови может быть в два раза выше, чем при рационе, богатом полиненасыщенными жирными кислотами. Эта концепция первоначально появилась на основе эпидемиологических обследований, в которых сопоставляли содержание в сыворотке холестерина, характер рационов и распространение атеросклероза у жителей США и Западной Европы, с одной стороны и экономически отсталых районов — с другой. В последних главным источником липидов в рационе являются растительные масла, богатые линоле-

новой кислотой; у населения этих районов концентрация липидов в сыворотке крови относительно невелика, и частота заболеваний атеросклерозом (в сопоставимых по возрасту группах), несомненно, ниже, чем, например, в США, Англии или Скандинавских странах. Влияние характера диеты на уровень липидов в плазме крови было подтверждено в контролируемых условиях на людях; полученные данные свидетельствуют о том, что концентрация липидов в сыворотке отражает не абсолютное содержание липидов в рационе, а *относительные* вклады насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Масла сафлора, кукурузы, земляного ореха и хлопковое (в перечисленном порядке) наиболее эффективно снижают концентрацию липидов в сыворотке.

Важное значение имеет установление влияния режима приема пищи на содержание липидов в сыворотке. Так, крысы и куры обычно едят небольшими порциями в течение всего периода их бодрствования; если же их принуждали съедать равное по калорийности количество пищи в ограниченный период времени, то у них происходило отложение липидов в жировой ткани, дыхательный коэффициент, RQ снижался и значительно увеличивалось содержание липидов, в том числе холестерина, в печени и сыворотке.

Физические упражнения значительно снижают содержание в сыворотке холестерина и триацилглицеринов, в то же время содержание ненасыщенных жирных кислот повышается. Имеются данные о том, что при нахождении на диете, вызывающей увеличение концентрации липидов в сыворотке, наблюдается повышение свертываемости крови и снижение фибринолиза. Существенное влияние на концентрацию липидов в сыворотке (наряду с характером питания) оказывают генетические факторы, эмоциональное состояние, физические упражнения и анатомические особенности. Кроме того, еще не установлено окончательно, что уменьшение содержания липидов в сыворотке задерживает развитие атеросклероза или препятствует поражению коронарных артерий у человека.

Обширные исследования были проведены с целью определения оптимального количества липидов в рационе. Хотя молодые животные успешно растут, получая рацион, содержащий такое количество липидов, которое обеспечивает только минимальное количество незаменимых жирных кислот, целесообразно, по-видимому, чтобы примерно 30% калорийности поставляли липиды; при этом доля липидов с полиненасыщенными жирными кислотами должна составлять 1—2%. Крысы, собаки и свиньи при таком содержании липидов в рационе набирают больший вес тела и живут несколько дольше, чем животные, получавшие минимальное количество липидов. Содержание животных различных видов на рационе, в котором за счет липидов обеспечивается более 60% калорийности, приводит со временем к ожирению.

Триацилглицерины, всасываемые в кишечнике, обычно транспортируются далее по лимфатическим сосудам. Однако триацилглицерины, содержащие среднецепочечные жирные кислоты (от C_4 до C_{10}), легко гидролизуются, и освобождающиеся жирные кислоты поступают в портальную вену (разд. 17.2); такие триацилглицерины оказываются ценными питательными продуктами при ряде состояний, которые сопровождаются нарушением всасывания (хилоторакс, спру, непроходимость кишечника).

49.2.5. Углеводы

Хотя углеводы пищи являются источником энергии и субстратами для многих синтетических процессов, животные и человек могут сохранять нормальную жизнедеятельность, находясь на диете, лишенной углеводов. Поскольку, однако, калорийность наиболее легко может обеспечиваться за счет углеводов, последние, обычно в виде крахмала, поставляют по крайней мере 50% калорий в обычных рационах человека.

В бедном углеводами рационе калорийность должна обеспечиваться за счет липидов, поскольку при потреблении даже относительно небольших количеств белка быстро возникает ощущение сытости. У тех, кто переходит с обычного смешанного рациона на богатый жирами рацион, быстро развивается состояние кетоза (накопление в организме кетоновых тел). Через несколько недель кетоз ослабевает и может совершенно исчезнуть. Следует также отметить, что рацион эскимосов богат липидами и беден углеводами. Рассматриваемый вопрос имеет существенное значение для питания больных диабетом, калорийность рациона которых должна обеспечиваться липидами, поскольку эффективность использования углеводов зависит от количества вводимого инсулина. В гл. 15 уже обращалось внимание на соотношение углеводов и липидов в диете диабетиков (разд. 15.6.2) и на врожденную недостаточность утилизации углеводов (разд. 15.5 и 15.7).

49.2.6. Минеральные питательные вещества

Значение некоторых наиболее важных в питании минеральных веществ уже рассматривалась выше. К числу элементов, являющихся (в виде соответствующих ионов) необходимыми компонентами диеты человека, относятся натрий, хлор и калий (гл. 33), кальций и фосфор (гл. 39), железо (гл. 32) и иод (гл. 42). Кроме того, в питании человека необходимы также магний, марганец, цинк и медь. На функционирование некоторых ионов в качестве кофакторов ряда ферментов уже указывалось в предшествующих главах. Роль кобальта, фтора, молибдена, хрома и селена в питании человека окончательно не установлена.

49.2.6.1. Магний

Ежедневная потребность в магнии точно не определена; считают, однако, что доза 200—300 мг/сут предотвращает проявления недостаточности (предполагается, что всасывается около 30% магния). Факторы, влияющие на всасывание магния, такие же, как и для кальция (гл. 39), но известны случаи врожденной недостаточности всасывания Mg^{2+} из кишечника; это указывает на наличие специфического механизма всасывания этого иона. Нормальная концентрация Mg^{2+} в сыворотке составляет 1,8—2,5 мэкв./л; около 80% магния ионизировано и способно к диффузии; остальная часть связана с белком. В эритроцитах $[Mg^{2+}]$ несколько выше и составляет около 3,5 мэкв./л, а в клетках тканей $[Mg^{2+}]$ обычно около 16 мэкв./л. Большая часть Mg^{2+} организма человека находится в скелете. Поступивший путем всасывания или введенный парентерально Mg^{2+} быстро экскретируется с мочой. Основное количество магния выделяется с фекалиями; это магний, который не адсорбировался в кишечнике. После приема магния увеличивается его экскреция как с фекалиями, так и с мочой.

У человека недостаток Mg^{2+} , обусловленный характером питания, крайне маловероятен. Однако большие потери этого элемента могут происходить при диаррее; последствия их сказываются, если пациентам вводят жидкости, не содержащие Mg^{2+} . Когда $[Mg^{2+}]$ в сыворотке снижается до примерно 1 мэкв./л, может возникать синдром, напоминающий белую горячку: у больного наступает полукомагиозное состояние, у него наблюдаются мышечная дрожь, спазмы мышц в области запястья и стопы, повышение нервно-мышечной возбудимости в ответ на звуковые, механические и зрительные раздражители. Введение Mg^{2+} вызывает быстрое улучшение состояния пациента.

49.2.6.2. Марганец

Недостаток марганца был воспроизведен на крысах, курах и свиньях. Он приводит к нарушению функции воспроизведения (дегенерации семенников, нарушение эстрального цикла, уменьшение лактации и рассасывание плода). У кур недостаток марганца проявляется в форме остеодистрофии, которая получила название *перозис*; большеберцово-предплюсневые суставы увеличиваются, дистальный конец большой берцовой кости и проксимальный конец предплюсневых костей искривляются, сухожилия икроножных мышц соскальзывают со своих мышечков. Последнее обстоятельство послужило основанием для часто употребляемого названия «заболевание соскользнувших сухожилий» (*slipped tendon disease*).

Точная потребность человека в марганце не установлена. Соли

марганца плохо всасываются из кишечника. После парентерального введения марганец концентрируется в печени и почках, особенно в митохондриях; экскретируется он главным образом в толстую кишку и желчь, и лишь небольшая доля его появляется в моче. Прием больших количеств марганца затрудняет, по-видимому, всасывание железа, вызывая анемию; последняя, однако, легко предупреждается путем увеличения содержания в рационе железа.

49.2.6.3. Медь

Недостаток меди наблюдали у младенцев, получавших только молоко; основным проявлением недостатка является микроцитарная нормохромная анемия. Она наблюдается также у крыс с недостатком меди и обусловлена, по-видимому, нарушением всасывания железа из кишечника (анемия быстро проходит после парентерального введения железа). У крыс наблюдается уменьшение содержания в печени цитохрома с и цитохромоксидазы; железосвязывающая способность плазмы увеличивается. У младенцев, получавших молоко с добавкой железа и витамина В₁₂, наблюдали макроцитарную анемию, которая проходила после введения меди.

При длительном резко выраженном недостатке меди у крыс и свиней развивается рахитоподобный синдром и возникают неврологические нарушения. Хронический недостаток меди вызывает у самок крыс анэструс. В относительно раннем периоде недостаточности они могут забеременеть, однако беременность завершается абортом или рождением мертвого плода. У овец недостаток меди приводит к тяжелому заболеванию, связанному с демиелинизацией спинного мозга (*swayback*). Артерии свиней с недостатком меди становятся ломкими из-за прекращения образования десмозина и изодесмозина; в результате не может образоваться адекватная поперечно-сшитая структура эластина (разд. 38.2). Значительные отложения меди в тканях наблюдаются при *болезни Вильсона*, обусловленной гепатолентикулярной дегенерацией; при этом заболевание уменьшается количество церулоплазмينا — медьсвязывающего глобулина нормальной плазмы крови (разд. 29.2.3).

49.2.6.4. Кобальт

Недостаточность кобальта наблюдали у крупного рогатого скота и овец во многих районах земного шара. Все проявления этой недостаточности являются, по-видимому, следствием нарушения синтеза микроорганизмами рубца витамина В₁₂, компонентом которого является кобальт. Не имеется данных о недостатке кобальта (в чистом виде) у нежвачных животных (все они нуждаются в поступлении витамина В₁₂ с пищей).

49.2.6.5. Цинк

У крыс при недостатке цинка наблюдаются задержка роста, облысение, повреждения кожи, пищевода и роговицы. При кормлении свиней арахисовой мукой, подвергнутой обработке, при которой уменьшается доступность цинка, у них развивается синдром, называемый *паракератозом*, характеризующийся отказом от пищи и рвотой. Заболевание легко излечивается при включении в рацион ZnCO_3 (0,02%). Заболевание возникает только в том случае, если в рацион вводят дополнительное количество кальция; при очень высоком содержании кальция в рационе появляются также признаки недостаточности марганца. Анализ пищевых продуктов на содержание цинка не дает адекватных данных для суждения об их ценности как источников этого элемента. Так, соевые бобы, кунжут и арахисовая мука содержат значительные количества цинка, который, по-видимому, не доступен для организма. Сообщалось о недостаточности цинка (сочетающейся в ряде случаев с недостаточностью кальция и железа) у некоторых групп населения в различных районах Среднего Востока (Иран, Египет и другие страны). Это связывают с потреблением рационов с очень высоким содержанием злаков, богатых фитиновой кислотой (разд. 39.1.1), которая препятствует всасыванию солей цинка из кишечника. Недостаточность цинка наблюдается в деревнях, где хлеб выпекается без использования дрожжей; в городах же, где хлеб изготавливают на дрожжах, в нем значительно снижено содержание фитиновой кислоты, так как в дрожжах имеются ферменты, гидролизующие ее. Недостаток цинка проявляется в замедлении роста и недоразвитии половых органов в юношеском периоде. Установлено, что ежедневная потребность в цинке составляет менее 5 мг. Учитывая широкое распространение цинка в пищевых продуктах, маловероятно, чтобы возникла недостаточность цинка у человека, если он получает рацион, не содержащий чрезмерного количества злаков.

49.2.6.6. Фтор

Роль фтора при болезнях зубов (кариес, крапчатая эмаль) рассматривалась выше (разд. 39.3.1). Данных о других биологических функциях этого элемента не имеется. Фтор, однако, рассматривают как необходимый фактор питания, поскольку он необходим для нормального функционирования тканей зуба.

49.2.6.7. Молибден

Недостаток молибдена приводит у крыс к уменьшению активности ксантиноксидазы кишечника и печени, его легко вызвать, включив в состав рациона вольфрамат. Эти наблюдения позволи-

ли установить, что молибден является компонентом ксантиноксидазы. Принимая во внимание функционирование Mo^{6+} в составе ряда других ферментов, принято считать, что для нормального роста требуются следовые количества этого элемента.

49.2.6.8. Селен

При содержании крыс на рационах, источником белка в которых является тщательно очищенный казеин, животные примерно через месяц внезапно погибают вследствие некроза печени. Многие природные пищевые продукты предотвращают гибель животных. Было установлено, что компонент этих продуктов, являющийся необходимым фактором питания, содержит селен (компонент еще не охарактеризован окончательно). Показано, что добавление к экспериментальным рационам селенита полностью предотвращает развитие некроза печени. Поскольку селен является компонентом глутатионпероксидазы (разд. 32.5.5) и, по-видимому, некоторых других ферментов, он может рассматриваться как необходимый элемент.

В относительно больших дозах селен чрезвычайно ядовит. Поскольку этот элемент может заменять серу в цистине и метионине у многих растений, растущих на почвах, богатых селеном, возможность отравления селеном является одной из проблем здравоохранения и сельского хозяйства в некоторых областях северного, центрального и юго-западного районов США.

49.2.6.9. Другие элементы

Имеются предварительные данные о том, что для роста молодых крыс необходимы следовые количества олова и ванадия, однако какая-либо специфическая роль этих элементов в метаболизме не известна. Сообщалось, что для нормального метаболизма углеводов необходим хром; специфическая роль его не ясна. Кремний является необходимым фактором для нормального развития костей.

В заключение следует отметить, что недостаточность микроэлементов является редким явлением в питании человека. Исключения составляют недостаточность йода в районах эндемического зоба, недостаточность меди у младенцев, находящихся на диете, состоящей только из молока, и недостаточность железа (разд. 32.7.1).

См. литературу к гл. 51.

Глава 50

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

50.1. Исторические сведения

В 1816 г. Маженди ввел метод кормления молодых животных рационами, состоящими из очищенных веществ, для того чтобы наблюдать влияние таких рационов на их рост. Он установил, что «животные не могут оставаться здоровыми, если они получают только основные поддерживающие жизнь вещества — сахар, маслообразные и альбуминоидные вещества». В 1906 г. Ф. Г. Хопкинс рассматривал цингу и рахит как «заболевания, о которых в течение многих лет известно, что их развитие связано с диетическими факторами». В 1912 г. Хопкинс и Функ выдвинули витаминную теорию, а именно они постулировали, что некоторые специфические заболевания, такие, как бери-бери, цинга и рахит, возникают из-за отсутствия в рационе специфических пищевых факторов.

Связь характера рациона с некоторыми заболеваниями была отмечена значительно раньше. Гиппократ указывал на лечебное действие печени при куриной слепоте. Жир из печени трески применяли для лечения рахита с XVIII в. В книге «Трактат о цинге» Джеймс Линд в 1757 г. отмечал, что только свежие фрукты и овощи «эффективны как факторы, предохраняющие организм от этого заболевания»; столетия спустя в британском военно-морском флоте стало обычным обеспечивать моряков лимонным соком. Корреляция между заболеванием пеллагрой и питанием кукурузой была отмечена в Италии 175 лет тому назад Марзари, который констатировал, что это заболевание является результатом какой-то формы неполноценности диеты. В 1887 г. Такаки установил, что заболевание бери-бери у японских моряков можно предотвратить, уменьшая в рационе количество полированного риса и увеличивая количество мяса, овощей и молока. Спустя десять лет, скармливая полированный рис курам, Эйкман вызвал у них заболевание, подобное бери-бери, и отметил, что полиневрит не развивается у птиц, получавших неочищенный рис, и что экстракт из рисовых отрубей излечивает развившийся у птиц полиневрит. Эти наблюдения позволили Гриджинсу утверждать, что заболевание бери-бери

является следствием неполноценности диеты. Положения, выдвинутые Хопкинсом и Функом, являлись развитием этой концепции.

Концентрат вещества, эффективного при лечении бери-бери, был получен из рисовых отрубей Функом; это был первый эффективный препарат, содержащий незаменимый фактор питания. Поскольку необходимый для жизни активный фактор являлся амином, Функ ввел термин *витамин (vitamine)*. Этот термин сохраняется в настоящее время для обозначения дополнительных пищевых факторов, не являющихся аминокислотами или неорганическими веществами. Поскольку не все эти дополнительные факторы являются аминами, последняя буква «е» в названии *vitamine* была опущена.

Первые лабораторные данные, показавшие наличие других (помимо антибери-бери) добавочных пищевых факторов,— это обнаружение в 1913 г. жирорастворимого фактора в сливочном масле и яичном желтке (Мак-Коллум и Девис) и двумя годами позже термостабильного водорастворимого фактора в пшеничных зернах; оба фактора были необходимы для роста молодых крыс. Они были названы *жирорастворимый фактор А* и *водорастворимый фактор В* соответственно.

Хотя позже было открыто много других дополнительных факторов, первоначальное разделение на группы жирорастворимых и водорастворимых витаминов сохранилось, поскольку члены каждой из групп имеют определенные общие свойства. Например, жирорастворимые витамины всасываются из кишечника вместе с липидами пищи, так что при стеаторрее возникает недостаток жирорастворимых (но не водорастворимых) витаминов. Возможно, что вследствие растворимости в липидах значительные количества жирорастворимых витаминов сохраняются в печени. Запасы же водорастворимых витаминов в организме человека незначительны. Можно поэтому однократно ввести дозу жирорастворимых витаминов, обеспечивающую потребности организма в течение нескольких недель, водорастворимые же витамины необходимо вводить значительно чаще.

В первые годы при исследовании витаминов возникали недоразумения в связи с числом и природой водорастворимых витаминов группы В. Когда был известен только один витамин В, противцинготный фактор был обозначен как витамин С, а противрахитный фактор — как витамин D. Позднее было обнаружено, что «витамин В» представляет собой комплекс компонентов; было выделено несколько факторов, обозначенных как витамины В₂, В₃, В₄ и т. д. Большинство из обозначений не сохранилось; это обусловлено либо тем, что активный фактор был идентифицирован и получил собственное название, либо тем, что была установлена его тождественность одному из ранее обнаруженных факторов. Термин *комплекс витаминов В* продолжает, однако, использоваться

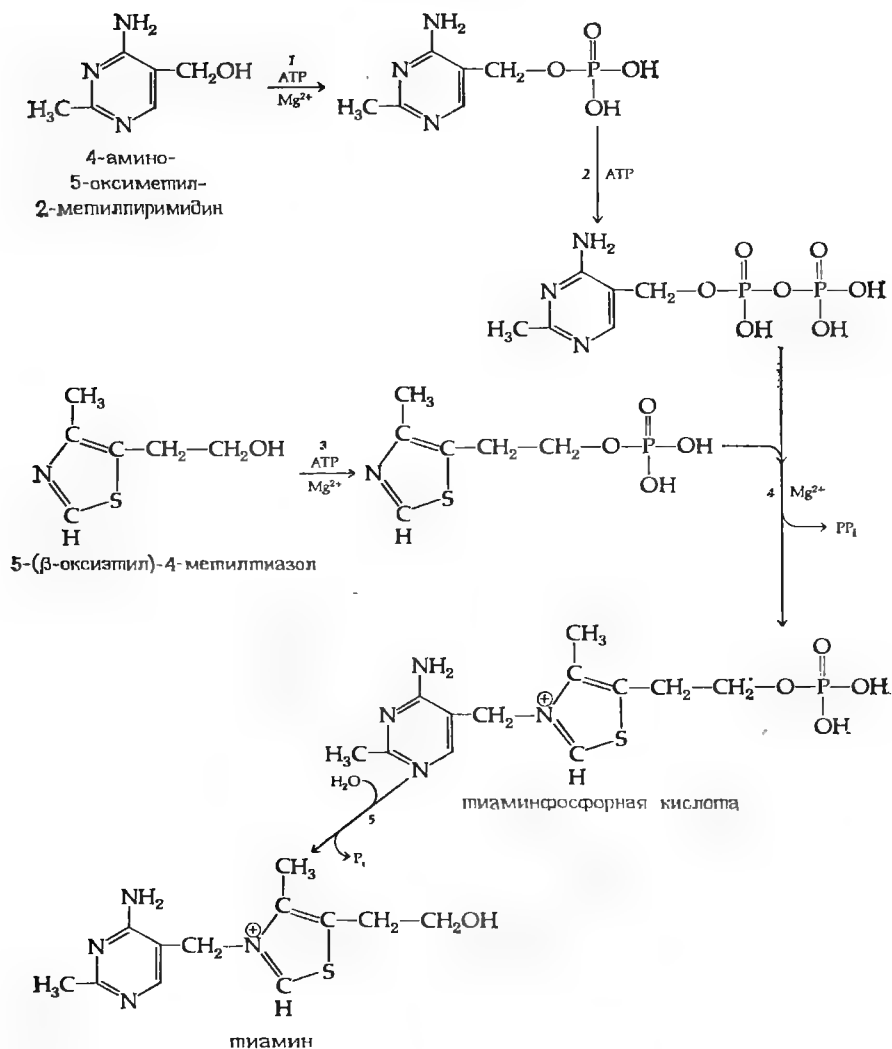


Рис. 50.1. Биосинтез тиамина.

Роль тиаминпирофосфата в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот и в транскетолазной реакции уже обсуждалась ранее (разд. 12.2.1 и 14.8).

50.2.2. Метаболизм

После введения животным тиамина часть его экскретируется с мочой в неизменном виде, а другая часть экскретируется в виде

пирамина (4-амино-5-оксиметил-2-метилпиримидин). Последний образуется из тиамина, по-видимому, в результате действия *тиаминазы*, находящейся в микроорганизмах кишечника, а не в тканях хозяина. В норме человек потребляет ежедневно от 0,5 до 1,5 мг, а экскретирует с мочой от 50 до 250 мкг тиамина. На потребность в тиамине влияет степень активности тиаминазы.

50.2.3. Недостаточность

Все животные, за исключением жвачных, нуждаются в поступлении тиамина в составе рациона. «Сухая» и «влажная» формы бери-бери у человека уже давно известны как эндемические заболевания в областях, в которых основным продуктом питания является полированный рис. Сухая форма заболевания характеризуется быстрой потерей веса, атрофией мышц, выраженными периферическими невритами и мышечной слабостью. Глубокие рефлексy утрачиваются, могут наблюдаться нарушения чувствительности, состояние невроза, страха, нарушения интеллекта. Размеры сердца увеличиваются. При влажной форме бери-бери обширные отеки могут маскировать мышечную атрофию. Быстро развиваются признаки острой сердечной недостаточности. При этой форме заболевания очень эффективно действует введение тиамина — улучшается деятельность сердца, наблюдается обильный диурез. В экономически развитых странах тиаминовая недостаточность встречается редко; она наблюдается, однако, у хронических алкоголиков при синдроме Вернике; наблюдаемые в этом случае нарушения сердечной и дыхательной функций связаны с геморрагиями в области третьего и четвертого желудочков мозга; эти поражения сходны с теми, которые возникают у голубей при тиаминовой недостаточности и у лисиц при параличе Частека. Характерным признаком недостатка тиамина у птиц является запрокидывание головы (опистотонус), которое быстро проходит при введении небольших количеств тиамина.

Лабораторная диагностика тиаминовой недостаточности не совершенна. Важным показателем является выделение $^{14}\text{CO}_2$ при инкубации 2- ^{14}C -глюкозы с эритроцитами, в которых CO_2 образуется из глюкозы только в результате реакций фосфоглюконатного пути. При тиаминовой недостаточности образование $^{14}\text{CO}_2$ из 1- ^{14}C -глюкозы не нарушается, но атом С-2 может появиться в составе CO_2 только при функционировании всего комплекса реакций, включая зависимую от тиаминпирофосфата транскетолазную реакцию (разд. 14.8). Как сообщалось, активность транскетолазы в эритроцитах является наиболее характерным показателем функционального уровня тиамина у человека.

50.2.4. Распространение

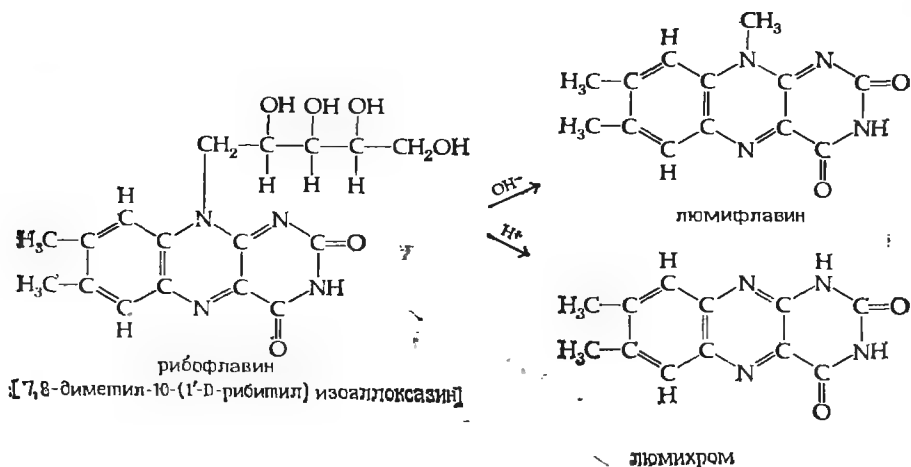
Поверхностные слои семян особенно богаты тиамином. Хлеб из непросеянной муки является прекрасным источником витамина, в то время как обычный белый хлеб оказывается бедным источником, поскольку большая часть тиамин удаляется в процессе помола. Обогащение пшеничной муки тиамином восстанавливает первоначальное содержание тиамин и при значительном количестве потребляемого хлеба обогащенный хлеб служит важным источником тиамин в рационе. Большинство тканей животных также является важным источником тиамин, особенно богаты им продукты из свинины. Концентрация тиамин в молоке относительно невелика; оно, однако, оказывается важным пищевым источником этого витамина, если потребляется в большом количестве, как это имеет место в США. Как показано в табл. 49.2, рекомендуемое ежедневное потребление тиамин составляет примерно 0,5 мг/1000 ккал диеты. При этом предполагается питание нормальной разнообразной пищей. Потребность в тиамине изменяется в зависимости от состава диеты. Липиды и белки проявляют тиаминсберегающее действие. Высказано предположение, что сберегающее действие липидов отражает меньшую потребность в тиамине в процессах метаболизма липидов. Однако содержание тиаминпирофосфата в тканях животных, находившихся на богатой липидами диете, значительно выше, чем у животных, получавших диету, богатую углеводами; можно, следовательно, полагать, что липиды каким-то образом препятствуют разрушению тиамин.

Обследования состояния питания в США показывают, что большинство населения получает такое количество тиамин, которое находится на границе минимума; лишь небольшая доля взрослого населения потребляет более 0,8 мг витамина в сутки, большинство же — существенно меньше. Поступление тиамин может быть относительно легко увеличено при включении в рацион гороха, фасоли, хлеба из непросеянной муки или обогащенного витамином, а также за счет совершенствования процесса приготовления пищи. При продолжительной варке гороха и фасоли в содовом растворе разрушается до 60% исходного тиамин; чрезмерно длительная варка приводит к выходу водорастворимого тиамин из многих пищевых продуктов.

50.3. Рибофлавин

Три направления исследований привели к идентификации рибофлавина: выделение флуоресцирующего вещества из сыворотки молока, выделение из последней необходимого для крыс фактора питания, названного первоначально витамином B₂, и выделение кофермента желтого фермента (разд. 13.2) из эритроцитов.

При облучении желтого фермента в щелочном растворе ультрафиолетом образуется производное желтого цвета *люмифлавин*. Поскольку люмифлавин был получен в тех же условиях из выделенного примерно в то же время витамина, то структурное родство витамина и простетической группы фермента стало очевидным. При облучении в кислой среде вместо люмифлавина образуется *люмихром*, обладающий сильной голубой флуоресценцией. Эти превращения показаны на схеме. Таким образом, коферментная функция рибофлавина была установлена одновременно с идентификацией его как необходимого фактора питания.



50.3.1. Биогенез и метаболизм

Синтез рибофлавина осуществляется всеми зелеными растениями, а также большинством бактерий и грибов, однако, насколько известно, он не происходит в организме животных. Для синтеза рибофлавина используются все атомы углерода и азота гуанозина (за исключением С-8 пуринового кольца).

На рис. 50.2 показан путь синтеза рибофлавина, который основан на данных биохимических исследований, проведенных на различных плесневых грибах, и генетических исследований, осуществленных на дрожжах. Степень фосфорилирования производного гуанозина (I) неизвестна. (Следует отметить, что в сходном процессе раскрытия кольца при образовании птеридинов и фолиевой кислоты (разд. 50.8) субстратом, из которого удаляется атом С-8, всегда является гуанозинтрифосфат.) Природа R_2 в производном 6-окси-2,4,5-триаминопиримидина (II) неизвестна. При замене аминогруппы на кетогруппу образуется 5-амино-2,6-диокси-4-(1'-D-рибитиламино)пиримидин (IV): последний, так же как и III,

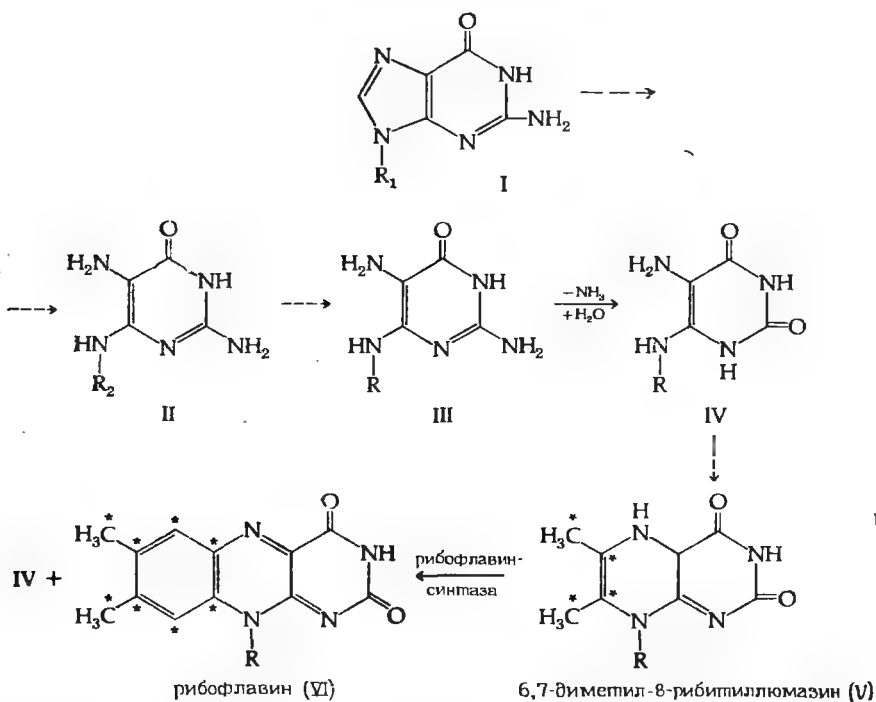


Рис. 50.2. Предполагаемая схема биосинтеза рибофлавина. В исходном производном гуанозина (I) состояние фосфорилирования заместителя (R_1) неизвестно. В соединении (II) не охарактеризован остаток сахара (R_2), не установлено также, фосфорилирован ли он. В производных III—VI — это D-рибитил. В образовании рибофлавина, катализируемом рибофлавинсинтазой, участвуют две молекулы люмазина (V). Звездочками показано распределение ^{14}C в предшественнике (V) и продукте (VI).

накапливается в культурах, нуждающихся в рибофлавине мутантов дрожжей. Стадия или стадии, ведущие к образованию 6,7-диметил-8-рибитиллюмазина (V), неизвестны, но могут, вероятно, включать реакцию с соединениями, соответствующими по уровню окисления диацетилу ($\text{CH}_3\text{—CO—CO—CH}_3$) или ацетону ($\text{CH}_3\text{—CO—CH(OH)—CH}_3$). Последний образуется некоторыми микроорганизмами в результате реакции 2-оксиэтильного производного тиаминпиродифосфата (разд. 12.2.1) с ацетальдегидом.

Образование рибофлавина завершается рибофлавинсинтазой, которая имеет связывающие участки для двух молекул люмазина (V). В ходе необычной реакции диазиновое кольцо одной молекулы раскрывается, и четырехуглеродный фрагмент присоединяется ко второй молекуле люмазина, как это следует из распределе-

ния ^{14}C , указанного звездочками. Другой продукт реакции (IV) сохраняется и вновь используется для образования люмазина (V).

Синтезы FMN и FAD из рибофлавина приведены в разд. 24.1.9. Все известные биологические функции рибофлавина осуществляются именно этими двумя коферментами. У человека поступивший с пищей рибофлавин экскретируется в основном либо в неизмененном виде, либо в виде фосфорного эфира — рибофлавин-5'-фосфата.

Не все бактерии могут синтезировать рибофлавин, он является необходимым фактором роста для ряда видов микроорганизмов, в первую очередь *Lactobacilli*. Зависимость скорости образования этими организмами кислоты от количества витамина в среде является основой количественного метода определения рибофлавина. В простейшем методе определения измеряют флуоресценцию растворов рибофлавина.

50.3.2. Недостаточность

Хотя нет данных о том, что недостаток рибофлавина является основным этиологическим фактором тяжелого заболевания человека, однако у больных пеллагрой, бери-бери и квашиоркором наблюдается также недостаток рибофлавина. Неосложненная недостаточность рибофлавина у человека характеризуется фуксиноподобным цветом языка, образованием трещин в углах рта и на губах (кейлозис), себоррейным дерматитом, особенно в области носогубных складок, и васкуляризацией рога. По существу, все эти признаки могут наблюдаться и при других состояниях недостаточности, особенно тех, которые обусловлены недостатком ниацина и железа; трудно поэтому установить, в какой мере наблюдаемые у человека симптомы обусловлены именно недостатком рибофлавина.

Несмотря на фундаментальную роль флавиновых ферментов, недостаток рибофлавина не проявляется в каких-либо характерных химических изменениях, которые можно было бы использовать для диагностики. Обычно концентрация FMN снижается быстрее, чем FAD, и концентрации обоих коферментов снижаются быстрее в печени и почках, чем в сердце и мозге. Изменение концентрации рибофлавина в эритроцитах является, вероятно, наиболее чувствительным показателем недостаточности. В норме концентрация рибофлавина в цельной крови составляет 20 мкг/100 мл.

Рекомендованная ежедневная доза рибофлавина была рассчитана по количеству рибофлавина, потребляемого и экскретируемого людьми, находящимися на полноценной диете. Кроме того, расчет дозы для человека был проведен путем экстраполяции, учитывая соотношение рибофлавина и тиамин в рационе крыс. Нарушения, обусловленные недостатком рибофлавина, наблюдались у

взрослых людей (добровольцев), которые получали рацион, содержащий 0,25 мг (или меньше) рибофлавина в расчете на 1000 ккал рациона.

Среди обычно употребляемых пищевых продуктов лишь небольшое число богато рибофлавином; в первую очередь следует отметить печень, дрожжи и пшеничные зерна; однако в диете жителей США большая часть рибофлавина поступает за счет молока и куриных яиц. Источником рибофлавина для препаративного получения обычно является культуральная жидкость некоторых плесневых грибов, которые продуцируют большое количество витамина.

50.4. Никотиновая кислота, или ниацин

Пеллагра была распознана еще в 1735 г. Гаспаром Казалем, врачом испанского короля Филипа V. До XX в. она была почти неизвестна в Соединенных Штатах, однако с 1910 по 1935 г. в юго-восточных районах было зарегистрировано до 170 000 случаев заболевания. Пеллагра была отнесена Гольдбергером к болезням, обусловленным недостатком необходимого фактора питания; Гольдбергер установил также ее сходство с «черным языком» собак. Это наблюдение позволило Элвехьему, Вули и их сотр. идентифицировать в 1937 г. никотиновую кислоту как необходимый фактор питания. Варбургом и Эйлером соответственно в 1935 и 1936 гг. было установлено, что никотиновая кислота является компонентом NADP и NAD. Таким образом, метаболическая роль никотиновой кислоты была выяснена до того, как было установлено ее значение в питании. Официально принятое название рассматриваемого витамина — ниацин.

50.4.1. Биогенез и метаболизм ниацина

Синтез ниацина происходит почти у всех организмов — от растений до человека. Путь превращения триптофана в моноклеотид никотиновой кислоты у животных обсуждался выше (разд. 23.2.15). Эффективность этого превращения у разных видов животных неодинакова. У кошек, например, происходит быстрая деградация триптофана до продуктов меньшего размера; при этом процесс протекает не по тем метаболическим путям, которые приводят к образованию хинолиновой кислоты (разд. 23.2.15), поэтому кошки нуждаются в поступлении никотиновой кислоты с пищей. У зеленых растений и многих микроорганизмов функционируют альтернативные синтетические пути, детали которых не выяснены; известно только, что исходными соединениями являются аспарат и производные триозы. Опыты с мечеными соединениями показали, что источником N-1 и C-2, C-3 и C-7 никотиновой кислоты яв-

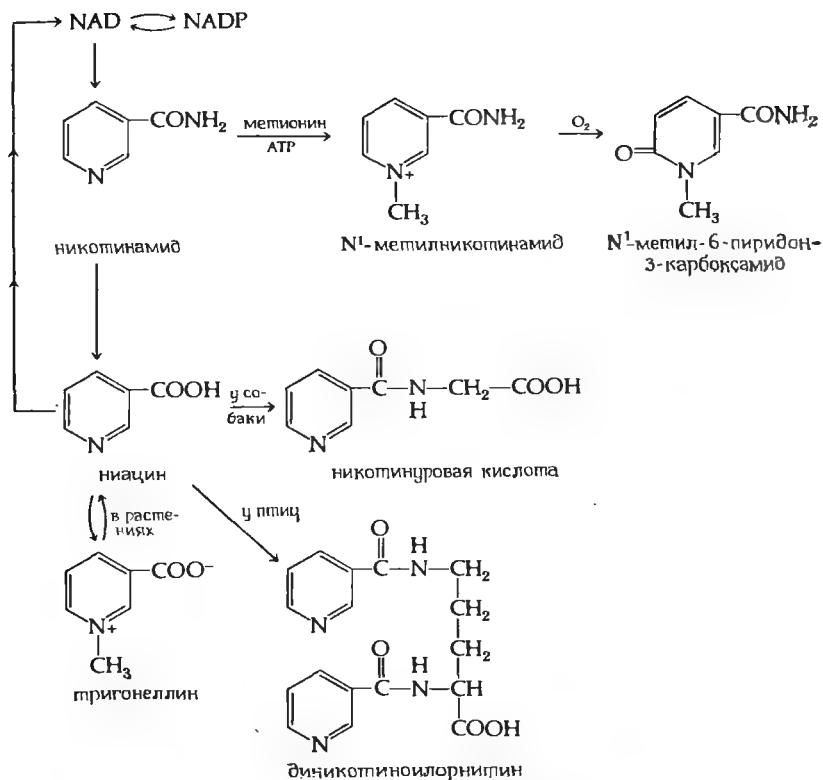


Рис. 50.3. Метаболические превращения никотиновой кислоты.

ляются соответственно азот и C-2, C-3 и C-4 аспарагиновой кислоты. Этот путь ведет к образованию хинолиновой кислоты, которая далее используется так же, как при синтезе NAD из триптофана (разд. 23.2.15).

Синтез и метаболические превращения NAD и NADP были уже рассмотрены ранее (гл. 24). В результате реакции, катализируемой *NAD-гликогидролазой* (*NAD-азой*), разрывается гликозидная связь с пиридиновым кольцом и образуются никотинамид и аденозиндифосфатрибоза. Далее никотинамид может гидролизироваться *никотинамидазой*; образующаяся никотиновая кислота вновь используется для синтеза NAD. Введение больших доз никотинамида приводит к значительному увеличению концентрации NAD в печени. Введение транквилизаторов (например, резерпина или промазина), а также гипофизэктомия препятствуют последующему снижению содержания NAD до нормального уровня; механизмы этих эффектов не выяснены.

Никотинамид подвергается в печени необратимому метилированию; в результате образуется N¹-метилникотинамид (разд. 22.3.2) — главный продукт метаболизма ниацина, экскретируемый с мочой. При введении в рацион крыс необычно больших количеств никотинамида наблюдаются ожирение печени и задержка роста, вероятно, в результате интенсивного использования метильных групп для образования N¹-метилникотинамида. Введение метионина предотвращает ожирение печени и нормализует скорость роста; введение холина также предотвращает ожирение печени, но не восстанавливает процесс роста. В печени многих видов млекопитающих (включая человека) N¹-метилникотинамид окисляется альдегидоксидазой (разд. 13.6.2) с образованием соответствующего 6-пиридона (рис. 50.3), который далее экскретируется с мочой. Мыши экскретируют также 2- и 4-пиридоны.

Введение ниацина собакам приводит к экскреции никотинуровой кислоты (никотиноилглицина); у человека такое превращение не происходит. При введении ниацина птицы экскретируют диникотиноилорнитин, подобно тому как после введения бензойной кислоты они экскретируют орнитуровую кислоту (разд. 22.1.3).

Тригонеллин, находящийся в семенах многих растений, не способен заменять ниацин и количественно экскретируется при введении собакам, а также людям. Тригонеллин образуется в растениях в результате переноса метильных групп от S-аденозилметионина на никотиновую кислоту. В период прорастания семян тригонеллин деметилируется путем окисления его метильных групп (реакция аналогична окислительному деметилированию саркозина; разд. 22.3.2). Некоторые превращения, происходящие в ходе метаболизма ниацина и родственных соединений, суммированы на рис. 50.3.

50.4.2. Недостаточность

Заболевание пеллагрой обусловлено, вероятно, недостатком в рационе не только ниацина, но и ряда других компонентов комплекса витаминов В, а также белков. Заболевание характеризуется дерматитом на участках кожи, доступных солнечному свету; стоматитом; атрофией, болезненностью языка, который имеет фуксиноподобный цвет; нарушением пищеварения; диареей. В тяжелых случаях могут наблюдаться геморрагии на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Часто наблюдается нарушение функции центральной нервной системы, приводящее к слабоумию.

Основные симптомы «черного языка» у собак, находившихся на рационе, состоявшем из кукурузы, связаны с нарушениями функций желудочно-кишечного тракта; у животных наблюдаются стоматит, гингивит, выделение густой, липкой слюны; сильная диаррея (с кровью) и значительное обезвоживание. Тяжесть этого

синдрома можно значительно уменьшить путем парентерального введения больших количеств физиологического раствора. В этих условиях у собак в течение нескольких месяцев наблюдается потеря веса, развивается выраженная анемия, и они погибают, не обнаруживая, однако, характерных признаков «черного языка». В экспериментах на крысах не только бедный белком кукурузный рацион, но и несбалансированная смесь аминокислот или большое количество глицина также вызывают остановку роста или уменьшение веса; эти нарушения не развиваются при введении в рацион ниацина или триптофана. Таким образом, по крайней мере отчасти развитие ниациновой недостаточности связано с потреблением несбалансированной смеси аминокислот, содержащей неадекватное количество триптофана. Действительно, хотя пеллагра впервые была обнаружена у людей, в рационе которых главным злаком являлась кукуруза, это заболевание наблюдается также в тех областях Индии, где кукуруза не употребляется, а главный хлебный злак в питании — сорго. Было высказано предположение, что высокое отношение лейцина к изолейцину в этих злаках является существенным фактором, усиливающим проявления недостаточности. Принято считать, что 60 мг триптофана в рационе эквивалентны 1 мг ниацина.

Основная функция ниацина — участие в образовании NAD и NADH. Однако серьезных нарушений окислительных реакций в тканях животных с недостаточностью ниацина не наблюдалось, и в настоящее время не представляется возможным установить корреляцию между симптомами недостаточности и известными метаболическими функциями коферментов. У млекопитающих не были показаны участие NAD в репликации и репарации ДНК (разд. 25.3.2), а также роль мононуклеотида никотиновой кислоты в образовании диметилбензимидазолнуклеотида, входящего в состав витамина B₁₂ (разд. 50.9.1); NAD является, однако, субстратом для реакции синтеза поли-ADP-рибозы, протекающей в тканях млекопитающих (разд. 25.3.5). Эти данные свидетельствуют о том, что ниацин или его производные могут участвовать и в других неокислительных реакциях.

50.4.3. Потребность

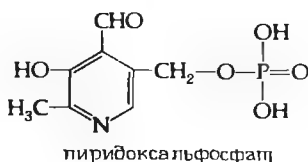
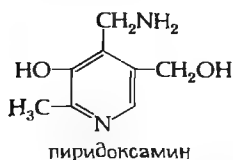
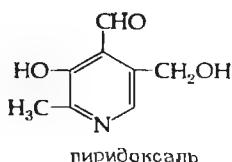
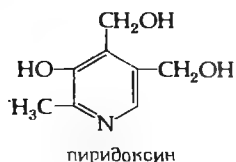
Установить потребность в ниацине весьма трудно. При оценке потребности необходимо учитывать состав диеты, а именно содержание кукурузы, содержание триптофана и ряда других компонентов. Без этих данных величины, приведенные в табл. 49.2, следует рассматривать как дозы, обеспечивающие «безопасность».

Ниацин широко распространен в тканях растений и животных; наиболее богатым источником являются мясные продукты, особенно печень. Молоко и яйца почти не содержат ниацина; антипелла-

грическое действие этих продуктов обусловлено, вероятно, относительно высоким содержанием триптофана. При помоле зерна в процессе получения белой муки удаляется большая часть ниацина; эту потерю возмещают, добавляя синтетическое соединение. Зерна злаков, в том числе кукурузы, содержат неидентифицированные вещества, которые при обработке щелочью превращаются в ниацин; это обстоятельство имеет значение в питании населения ряда районов, например Мексики и Центральной Америки, в которых кукурузу по традиции обрабатывают известью, перед тем как выпекать из нее лепешки.

50.5. Витамин В₆

Витамин В₆ был первоначально обнаружен как компонент комплекса витаминов В, который приводит к излечению дерматита (акродинии, см. ниже), развивающегося у молодых крыс при рационе без витаминов комплекса В, но с добавлением тиамина и рибофлавина. *Пиридоксин* был выделен из печени и из дрожжей в 1938 г. и в том же году был синтезирован. Природные источники содержат две другие формы этого витамина — *пиридоксаль* и *пиридоксамин*. Все эти три вещества объединяются в группу, называемую витамином В₆, поскольку каждое из них одинаково эффективно как компонент рациона животных. Однако у многих бактерий, особенно у *Lactobacilli*, пиридоксаль и его фосфатный эфир стимулируют рост в значительно большей степени, чем пиридоксин. Именно это наблюдение привело к открытию пиридоксала и пиридоксамина:



50.5.1. Метаболизм витаминов группы В₆

Пиридоксин синтезируется зелеными растениями и многими микроорганизмами из трехуглеродных промежуточных продуктов гликолиза, например 3-фосфоглицеринового альдегида, фосфоди-

оксиацетона и пирувата; пути синтеза еще не установлены. Поступивший с пищей пиридоксин фосфорилируется в печени специфической киназой, а затем окисляется до пиридоксальфосфата специфическим флавопротеидом. Роль пиридоксальфосфата в метаболизме аминокислот (разд. 20.3.2) и механизм его действия уже обсуждались ранее (разд. 9.2.6 и 20.3.2). Приблизительно 90% введенного человеку пиридоксина окисляется до 4-пиридоксовой кислоты и экскретируется в этой форме.



50.5.2. Метаболическая роль пиридоксала

Пиридоксальфосфат играет центральную роль в реакциях, в результате которых клетка трансформирует поступающие с пищей аминокислоты в смесь аминокислот и других азотсодержащих соединений, необходимых для ее жизнедеятельности. Наиболее ярко это иллюстрируется различиями в потребности в витамине В₆ у определенных бактерий. Некоторые из них, нуждающиеся в пиридоксине, могут расти на относительно простой среде, содержащей лишь небольшое число аминокислот. Если же в среду внести полный набор аминокислот, то потребность в пиридоксине (для обеспечения максимального роста) может снизиться почти на 90%. У млекопитающих ситуация оказывается более сложной. В отличие от бактерий, которые поглощают из окружающей среды только те аминокислоты, которые им необходимы, животные могут потреблять и метаболизировать значительно большие количества аминокислот, чем им необходимо для роста или поддержания азотистого равновесия. Вследствие этого потребность животных в пиридоксине изменяется в зависимости от содержания белка в рационе. На ранней стадии пиридоксиновой недостаточности в печени возникает избыток апоферментов, функционирующих с пиридоксальфосфатом. Введение больших доз витамина стимулирует синтез дополнительного количества апофермента.

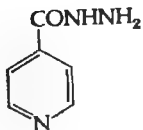
50.5.3. Недостаточность

Недостаток пиридоксина у крыс характеризуется остановкой роста и *акродинией* — дерматитом на хвосте, ушах, вокруг рта и на лапках, сопровождающимся отеком и шелушением кожи в этих областях. Недостаток некоторых других веществ приводит к сход-

ным поражениям; так, у крыс только наличие отека отличает акродинию от дерматитов, связанных с недостатком незаменимых жирных кислот. Пиридоксиновая недостаточность у молодых свиней, собак и крыс приводит к микроклеточной гипохромной анемии, увеличению содержания железа в плазме и гемосидерозу печени. Серьезно страдает также нервная система. Крысы с недостаточностью B_6 особенно чувствительны к шуму; у них наблюдаются эпилептиформные припадки; происходит демиелинизация периферических нервов и спинного мозга. Выраженные неврологические изменения наблюдались также у обезьян с недостаточностью B_6 , у последних развивались также атеросклеротические изменения.

Пиридоксиновая недостаточность у младенцев, получающих неадекватное искусственное питание, вызывает приступы конвульсий. Подобные же явления наблюдались у младенцев с врожденным нарушением, характеризующимся увеличенной потребностью (2—10 мг/сут) в пиридоксине. Конвульсии прекращались после введения пиридоксина или γ -аминомасляной кислоты. Это врожденное нарушение связано, по-видимому, с функционированием мутантной формы глутаматдекарбоксилазы (разд. 22.5.1), для активности которой необходимы необычно высокие концентрации пиридоксальфосфата.

У взрослых людей специфический патологический синдром, обусловленный недостатком пиридоксина, не развивается. Проявления недостаточности, однако, возникают при введении изоникотиноилгидразида (изониазида) — лекарства, применяемого при лечении туберкулеза.



изоникотиноилгидразид

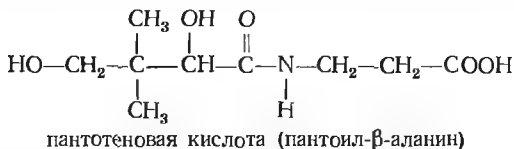
Изоникотиноилгидразид образует гидразон пиридоксаля (и его фосфорного эфира), исключая таким образом возможность его участия в ферментативных реакциях; гидразон экскретируется с мочой. Большинство симптомов и нарушений, вызываемых этим соединением (тошнота, рвота, утрата аппетита, себоррейный дерматит, кейлозис, конъюнктивит, глоссит, полиневрит и пеллагроподобный дерматит), наблюдаются и при некоторых других состояниях; все эти проявления исчезают при введении пиридоксина.

Потребность человека в витамине B_6 не установлена, но она увеличивается при богатой белком диете и, по-видимому, также с возрастом. Экскреция с мочой 4-пиридоксовой кислоты может превышать суммарное количество поступившего витамина B_6 . Не-

известно, что отражает это явление — синтез витамина бактериями кишечника или же синтез его организмом хозяина. Витамины группы В₆ широко распространены в природе, и продукты, богатые другими витаминами комплекса В, являются прекрасными источниками В₆, например зародышевая часть различных зерен и семян, куриные яйца, дрожжи, мясо и особенно печень и почки.

50.6. Пантотеновая кислота

Этот витамин был впервые обнаружен Р. Д. Уильямсом и его сотрудниками как компонент комплекса «биос». Значение его в питании животных было установлено Джуксом, Вули и их сотрудниками:



50.6.1. Метаболизм

Пантотеновая кислота синтезируется зелеными растениями и большинством микроорганизмов по биосинтетическому пути, приведенному на рис. 50.4. Синтез начинается с α-кетоизовалерьяновой кислоты, которая является также непосредственным предшественником валина; β-аланин образуется при декарбоксилировании аспарагиновой кислоты или путем переаминирования из малонового полуальдегида (разд. 22.5.2). Пероральное введение пантотеновой кислоты вместе с β-аланином животным с недостаточностью пантотеновой кислоты оказывается неэффективным, т. е.

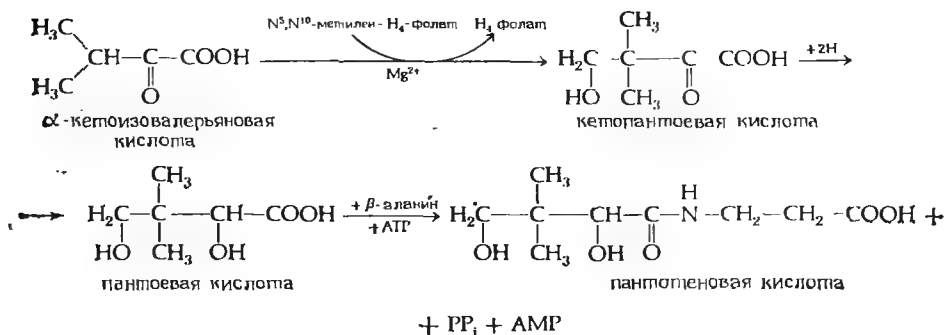


Рис. 50.4. Биосинтез пантотеновой кислоты.

не устраняет симптомов недостаточности. Поскольку при пероральном введении для обеспечения минимальной потребности в витамине требуется такое же количество пантотената, как и при парентеральном, можно сделать заключение, что амидная связь устойчива к гидролизу в желудочно-кишечном тракте. Метаболические функции пантотеновой кислоты связаны с вхождением ее в состав кофермента А и ацилпереносящего белка (АПБ). В настоящее время известно более 70 ферментов, при функционировании которых используются производные CoA или АПБ.

Дегградация молекулы CoA изучалась главным образом в опытах с препаратами печени и почек крысы и почек лошади. В результате превращений образуются пантотеновая кислота и цистеамин; последний превращается в гипотаурин (разд. 23.2.7.2).

CoA $\longrightarrow$ дефосфо-CoA $\longrightarrow$ 4'-фосфопантетенн $\longrightarrow$

$\longrightarrow$ пантотеновая кислота + цистеамин

50.6.2. Недостаточность

Необходимость пантотеновой кислоты в рационе человека не установлена, однако она является незаменимым фактором питания для всех исследованных видов животных. У крыс при недостатке пантотеновой кислоты наблюдается задержка роста, нарушение функции размножения, поседение волос (у черных крыс) и геморрагический некроз коры надпочечников, приводящий к ее гипофункции. Продолжительность жизни крыс при недостаточности пантотеновой кислоты может быть значительно увеличена путем введения адекватных количеств соли или кортикостероидов. Эти наблюдения согласуются с данными об увеличении у нормальных животных синтеза CoA из свободной пантотеновой кислоты в коре надпочечников после введения АСТН и об уменьшении на 50% стимулируемой АСТН секреции кортикостерона у крыс с недостаточностью пантотеновой кислоты. Незадолго до гибели крыс с недостаточностью пантотеновой кислоты печень их содержит только 50% (по сравнению с нормой) CoA и утрачивает способность утилизировать пируват и ацетилировать *п*-аминобензойную кислоту.

Распространение пантотеновой кислоты сходно с таковым других витаминов группы В; дрожжи, печень и куриные яйца относятся к числу наиболее богатых источников. Важными источниками являются мясные продукты и молоко, учитывая концентрацию витамина в этих продуктах и потребляемое количество последних. Большинство фруктов и овощей относятся к числу относительно бедных источников. Адекватная ежедневная доза витамина составляет около 5—10 мг.

50.7. Биотин

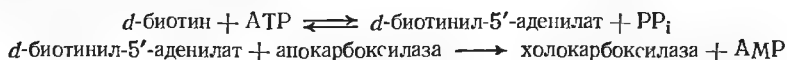
В 1936 г. Кёгль и Тённис выделили в кристаллическом виде из яичного желтка фактор роста дрожжей, который они назвали *биотином*. За несколько лет до этого фактор, необходимый для роста и дыхания *Rhizobium*, был назван *коферментом R*. После выделения биотина было установлено, что эти факторы идентичны. Батеман установил, что включение в рацион крыс большого количества сырого яичного белка вызывает у животных симптомы токсикоза, а в 1926 г. Боас описала вызываемый яичным белком у крыс синдром, при котором наблюдаются дерматит, выпадение волос и нарушение координации движения мышц. Она отметила также, что дрожжи, печень и некоторые другие пищевые продукты содержат фактор, который защищает крыс от нарушений, вызываемых яичным белком; в 1940 г. Гьорги и Дю-Виньо и их сотрудники установили, что этот фактор и биотин являются идентичными; была установлена структура биотина.

50.7.1. Биогенез

Биосинтез биотина изучали у различных плесневых грибов и бактерий. Путь биосинтеза, который, по-видимому, наилучшим образом объясняет результаты исследований, проведенных на *E. coli* и других микроорганизмах, приведен на рис. 50.5.

Все углеродные атомы лимелиновой кислоты включаются в биотин; эта дикарбоновая кислота, а также оленовая и азелаиновая кислоты могут заменять биотин в культуральной среде ряда микроорганизмов. Можно полагать, что окислительное расщепление олеата по 9,10-двойной связи приводит к образованию азелаиновой кислоты. Из CoA-производного последней образуется ацетил-CoA и лимелоил-CoA по обычному пути процесса β -окисления. Оба производных пеларгоновой кислоты (рис. 50.5) поддерживает рост ряда мутантов *E. coli*, не способных синтезировать биотин. Аминотрансфераза из *E. coli* использует при образовании 7,8-диаминопеларгоновой кислоты в качестве донора аминокруппы исключительно S-аденозил-L-метионин [met(Ado)]. Продукт реакции S-аденозил-2-оксо-4-метилтиомастная кислота распадается с образованием 2-оксо-3-бутеновой кислоты и 5'-метилтиоаденозина. Источник атома серы остается неизвестным. Рассматриваемый путь биосинтеза тормозится при наличии в среде биотина.

В ферментах, содержащих биотин, последний ковалентно связан (амидной связью) с ϵ -аминогруппой остатка лизина. Присоединение осуществляется в результате активации биотина АТР и последующего взаимодействия с белком, катализируемого синтазой холокарбоксилазы:



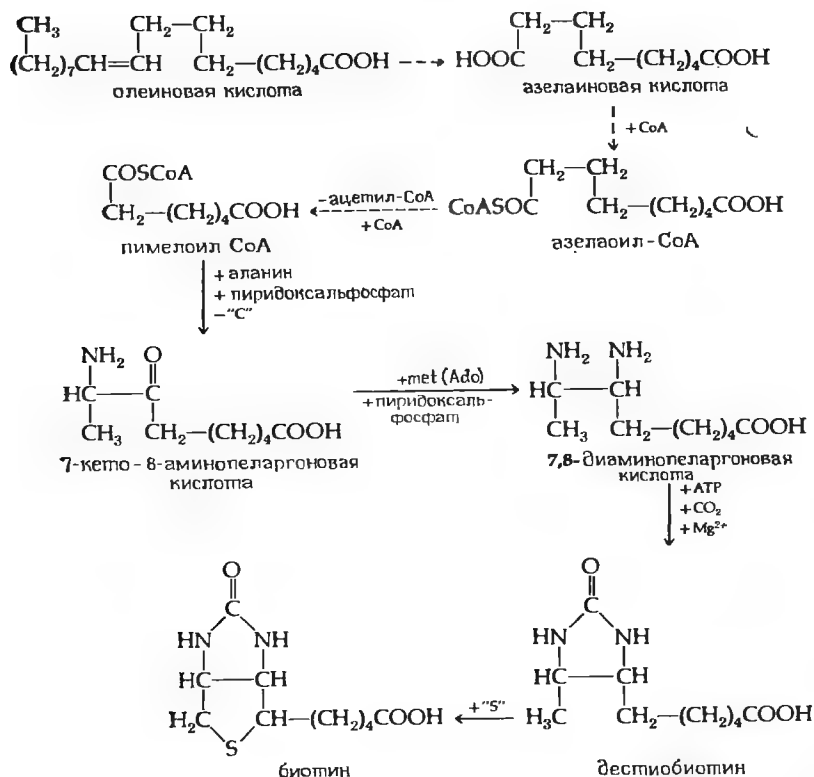


Рис. 50.5. Предполагаемый путь биосинтеза биотина в бактериях и плесневых грибах.

50.7.2. Метаболизм

Из биотиновых холоферментов в результате протеолиза освобождается *биоцитин* (ϵ -биотиниллизин). Из последнего под действием *биоцитиназы* печени и крови образуются биотин и лизин. У млекопитающих боковая цепь биотина подвергается обычному β -окислению; при этом образуются 2 моля ацетил-CoA, судьба кольцевой структуры неизвестна.

Биотин является простетической группой различных ферментов, катализирующих включение CO_2 в органические соединения, в частности ацетил-CoA — карбоксилазы, пропионил-CoA — карбоксилазы, метилмалонил-транскарбоксилазы и пируваткарбоксилазы. В связи с этим понятно, почему ткани животных с недостаточностью биотина характеризуются пониженной способностью включать CO_2 в оксалоацетат и синтезировать жирные кислоты.

50.7.3. Недостаточность

Недостаточность биотина у животных не может быть вызвана просто содержанием их на рационе без витамина, по-видимому, вследствие того, что синтез биотина осуществляется кишечными бактериями. Недостаточность наблюдается либо при стерилизации желудочно-кишечного тракта, либо при потреблении сырого яичного белка, либо после введения антиметаболитов биотина.

Вскоре после того как были обнаружены последствия потребления сырого яичного белка, было установлено, что в последнем содержится гликопротеид *авидин*, который взаимодействует с биотином и препятствует его всасыванию из кишечника. Авидин ($M\ 70\ 000$) состоит из четырех идентичных субъединиц, каждая из которых содержит 128 аминокислотных остатков; последовательность аминокислот установлена. Каждая из субъединиц связывает биотин ($K_a = 10^{15}\ M^{-1}$). При денатурации авидина его биотинсвязывающая способность утрачивается. Исключительно сильное необратимое связывание биотина дает основание полагать, что оно имеет существенное значение для физиологической функции авидина в яйце; последняя, однако, еще не выяснена. Авидин применяется в экспериментах в качестве ингибитора биотинсодержащих ферментов.

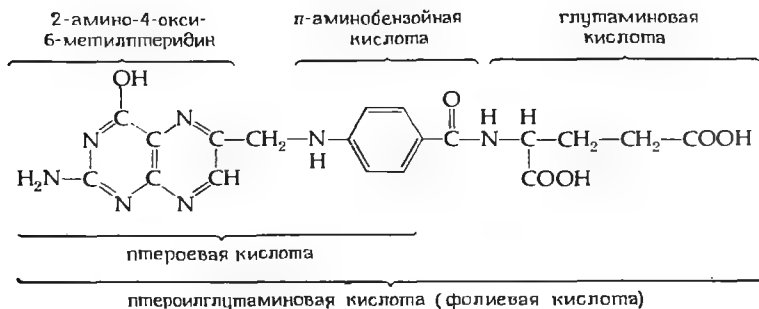
Оксибиотин, в молекуле которого вместо серы находится кислород, может заменять биотин в питании большинства нуждающихся в последнем животных, в том числе крыс и кур; оксибиотин, по-видимому, сам функционально активен и действует, не превращаясь в биотин.

В обычных условиях млекопитающие получают достаточное количество биотина в результате бактериального синтеза в кишечнике; у человека суммарное выведение биотина с мочой и фекалиями обычно превышает потребление его с пищей. Биотин широко распространен; к числу наиболее богатых им продуктов относятся говяжья печень и дрожжи, однако большинство животных тканей бедны этим витамином. Арахис, шоколад и яйца содержат значительные количества биотина. На основании изучения потребности крыс было высказано предположение, что ежедневная потребность человека составляет приблизительно 10 мкг биотина; возможно, однако, что нет реальной необходимости в поступлении биотина с пищей.

50.8. Фолиевая кислота (фолацин)

Этот фактор питания был открыт Дейем, который установил, что дрожжи оказывают лечебный эффект при пищевой цитопении у обезьян, вызванной содержанием последних на «кукурузном»

рационе такого же типа, который вызывает «черный язык» у собак. Эффективные концентраты витамина были получены из листьев шпината, и это привело к названию «фолиевая кислота» (от лат. *folium*). Строение фолиевой кислоты приведено ниже.



Молекула содержит глутаминовую кислоту, *p*-аминобензойную кислоту и птерин; соединение, содержащее птерин и *p*-аминобензойную кислоту, называется *птеревой кислотой*. Приведенная структура является птеройлглутаминовой кислотой (из печени). Фолиевая кислота бактерий содержит три остатка глутаминовой кислоты, соединенные γ -глутамильными связями. Многие ткани животных содержат птеройлгептаглутаминовую кислоту, остатки глутаминовой кислоты которой также соединены γ -глутамильными связями. Синтетические птеройлглутаминовые кислоты, у которых остатки глутаминовой кислоты соединены α -глутамильными связями, способны поддерживать рост бактерий; птеройл- γ -глутаминовые кислоты оказываются эффективными и как компоненты среды, обеспечивающей рост бактерий, и как терапевтическое средство при лечении макроцитарной анемии у человека. В тканях животных имеется фермент, гидролизующий встречающиеся в природе птеройлполиглутаматные соединения до птеройлглутаминовой и свободной глутаминовой кислот.

50.8.1. Биогенез

Гуанозинтрифосфат (I) непосредственно участвует в синтезе птеридина, как показано на рис. 50.6. Фермент из *E. coli* (M 210 000) катализирует раскрытие кольца с уходом атома C-8 пурина в составе формиата и образованием *дигидронеоптеринтрифосфата* (IV). Постулируемые интермедиаты II и III не были выделены. [Отметим, что перегруппировка, приводящая к включению части рибозы в кольцевую структуру, подобна той, которая происходит при образовании триптофана и гистидина (гл. 20).] 2-Амино-4-окси-6-оксиметилдигидроптеридин (V) и его пирофосфорный

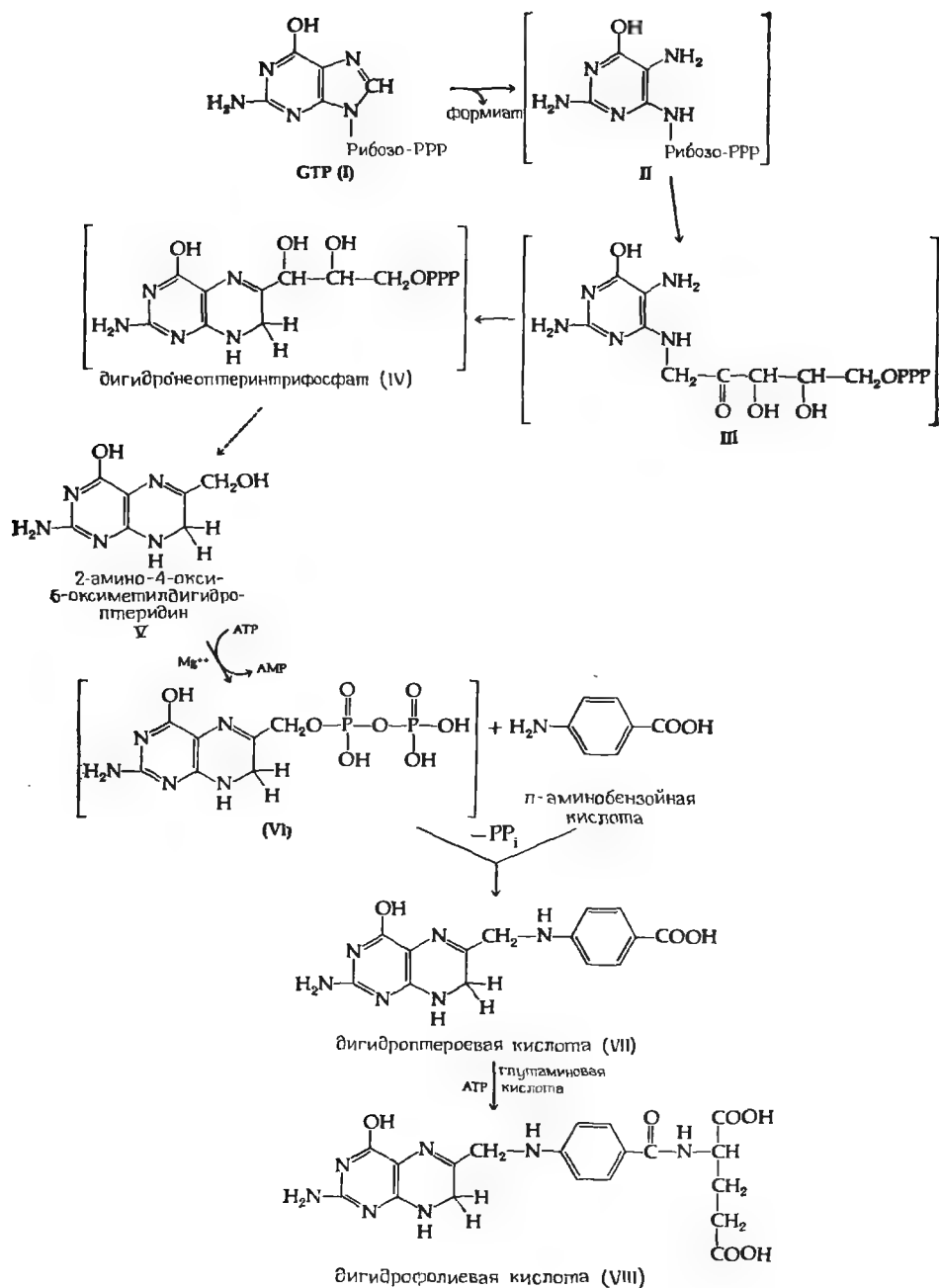
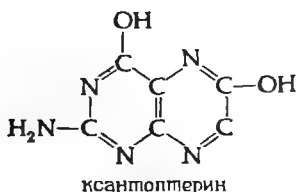


Рис. 50.6. Общая схема биосинтеза фолиевой кислоты. РРР — трифосфат.

ефир (VI) могут служить предшественниками дигидроптероевой кислоты (VII). Сульфонамиды конкурируют с *p*-аминобензойной кислотой в реакции конденсации, приводящей к образованию VII. *p*-Аминобензойная кислота образуется из хоризмовой кислоты (разд. 20.4.1); источником аминогруппы является глутамин.

Птерины широко распространены; *ксантоптерин*, находящийся во многих источниках, был впервые выделен из крыльев бабочек. У насекомых обнаружено большое число различных птеринов; у *дрозофилы* по крайней мере пять птеринов входят в число зрительных пигментов.



50.8.2. Метаболическая роль

Метаболическая роль этого витамина как переносчика одноуглеродных фрагментов рассматривалась раньше (разд. 21.4.2).

Недостаточность фолиевой кислоты проявляется в неспособности к образованию пуринов, а также тимина, требуемых для синтеза ДНК. *Streptococcus faecalis*, для роста которого необходима фолиевая кислота, может, однако, хорошо расти на среде, не содержащей этого витамина, если в ней имеются аденин и тимин. Клетки, растущие на этой среде, имеют нормальное количество ДНК, но не содержат определяемых количеств фолиевой кислоты; это показывает, что фолиевая кислота требуется для синтеза пуринов и тимина. Как тимин, так и фолиевая кислота выступают у бактерий как антагонисты аналогов тимина, например 5-бромурацила. Установлено также, что торможение роста бактерий антиметаболитами фолиевой кислоты, такими, как *аминоптерин* (4-аминоптероилглутаминовая кислота), снимается аденином и тиминном. При введении больших количеств тимина больным пернициозной анемией или спру наблюдается непродолжительная ответная гемопоэтическая реакция. Культуры бактерий, рост которых заторможен действием сульфонамидов или аминоптерина, накапливают в среде 5-аминоимидазол-4-карбоксаимид (разд. 24.1.1.9).

50.8.3. Недостаточность

Недостаточность фолиевой кислоты характеризуется задержкой роста, анемией, лейкопенией (или панцитопенией). Недостаточность не всегда можно вызвать у животных, если содержать их на рационе, лишенном фолиевой кислоты. У крыс недостаток фолиевой кислоты можно вызвать путем включения в рацион сульфон-

амидов; при этом, вероятно, тормозится синтез фолиевой кислоты из *p*-аминобензойной кислоты бактериями кишечника. Симптомы недостаточности при введении антиметаболитов развиваются и у других видов животных.

Развитие тяжелой анемии у животных при недостатке фолиевой кислоты явилось основанием для исследования лечебного действия птероилглутаминовой кислоты при макроцитарной анемии, которая наблюдается при спру, беременности и у младенцев. У пациентов, больных спру, обычно наблюдается выраженная ремиссия всех симптомов, включая стеаторрею, ретикулоцитоз; картина крови возвращается к норме. Сходные ответные реакции часто (но не всегда) наблюдали при введении птероилглутаминовой кислоты младенцам и беременным с мегалобластической анемией.

Следовательно, при трех рассмотренных состояниях, сопровождающихся анемией, проявляются, по-видимому, симптомы истинной недостаточности фолиевой кислоты. Мегалобластическая анемия возникает вследствие нарушения синтеза ДНК; отношение РНК к ДНК в макроцитах примерно 0,85 (в нормальных клетках оно составляет 0,3). Стеаторрея при спру является результатом атрофических изменений в тощей кишке, которые обусловлены недостатком пуринов и пиримидинов для синтеза ДНК в постоянно делящихся клетках слизистой оболочки.

Ряд антиметаболитов фолиевой кислоты был применен с целью терапии при лейкемии у человека, поскольку недостаточность фолиевой кислоты характеризуется лейкопенией. Аминоптерин и его 9-метилпроизводное тормозят рост почти всех организмов, которые нуждаются в фолиевой кислоте; торможение роста может быть снято относительно большими количествами фолиевой кислоты. Введение в рацион аминоптерина (1 часть на 1 000 000) вызывает гибель крыс и мышей в течение одной недели. У животных развивается водная диаррея и аплазия костного мозга. Сообщалось, что применение аминоптерина вызывает временные ремиссии при острой лейкемии у детей, а иногда и ремиссии в развитии лимфоидных опухолей у взрослых.

Фолиевая кислота широко распространена у животных и растений, и поэтому недостаточность ее, обусловленная набором продуктов питания, казалось бы, должна встречаться редко. Тем не менее недостаточность фолиевой кислоты, по-видимому, является существенным фактором в этиологии спру, а также в развитии макроцитарной анемии у беременных и некоторых форм макроцитарной анемии у детей. Это обусловлено, вероятно, либо неспособностью гидролизовать природные полиглутаматные формы витамина, либо его избыточной экскрецией, поскольку мегалобластическая анемия сохранялась у лиц, получавших перорально 1 мг витамина (ежедневно), но успешно излечивалась дозами витамина всего лишь 25 мкг (в сутки) при парентеральном введении. Сред-

няя нормальная суточная потребность в фолиевой кислоте составляет, вероятно, около 50 мкг; однако вследствие плохой всасываемости рекомендуется суточная доза 400 мкг.

50.9. Витамин В₁₂

После того как Уипп установил, что введение печени в рацион анемичных собак усиливает гемопоэз, Мино и Мерфи показали в 1926 г., что большие количества печени являются лечебным средством при пернициозной анемии. В 1948 г. был выделен кристаллический витамин В₁₂. Положительные гемопоэтические реакции были получены при столь малых дозах, как 3 мкг витамина В₁₂. Коферментная форма витамина была впервые выделена Баркером.

Одна из коферментных форм витамина В₁₂ (*кобамидный кофермент*) показана на рис. 50.7. Центральной структурой является порфириноподобная *корриновая* кольцевая система, в которой одна пара пиррольных колец связана между собой непосредственно, а не через метеновый мостик, как остальные пары колец и вообще пиррольные кольца в порфиринах. Кобальт находится в положении, которое в геме занимает железо. В приведенном кобамидном коферменте кобальт двухвалентен. За исключением двух, все связи кобальта имеют координационный характер. Одна из координационных связей образуется с азотом молекулы 5,6-диметилбензимидазола, расположенного над плоскостью корринового кольца, которое связано α-гликозидной связью с рибозо-3-фосфатом. Последний в свою очередь образует сложноэфирную связь с D-1-амино-2-пропанолом, азот которого образует амидную связь с карбоксильной группой пропионовой кислоты, являющейся одним из заместителей корринового кольца. Снизу, под плоскостью корриновой системы, находится связанная с кобальтом молекула 5'-дезоксиаденозина; следует отметить, что кобальт связан с 5'-углеродным атомом (это редкий случай среди металлоорганических соединений, встречающихся в биологических системах). В меньших количествах встречаются кобамидные коферменты, в состав которых вместо 5,6-диметилбензимидазола входят либо аденин, либо 5-оксисбензимидазол. Кобамидные коферменты могут быть выделены только в специальных условиях. В присутствии анионов, особенно цианида, и на свету кобальт окисляется до трехвалентного состояния, и 5'-дезоксиаденозин замещается атакующим анионом. Реакция легко прослеживается спектрофотометрически, поскольку цианкобаламин характеризуется пиком поглощения при 360 нм, отсутствующим у коферментных форм. Цианкобаламин — это та форма, в которой обычно доступен витамин В₁₂, однако ион цианида может быть замещен другими анионами, например гидроксидом, нитритом, хлоридом и сульфатом. Все эти производные одинаково активны.

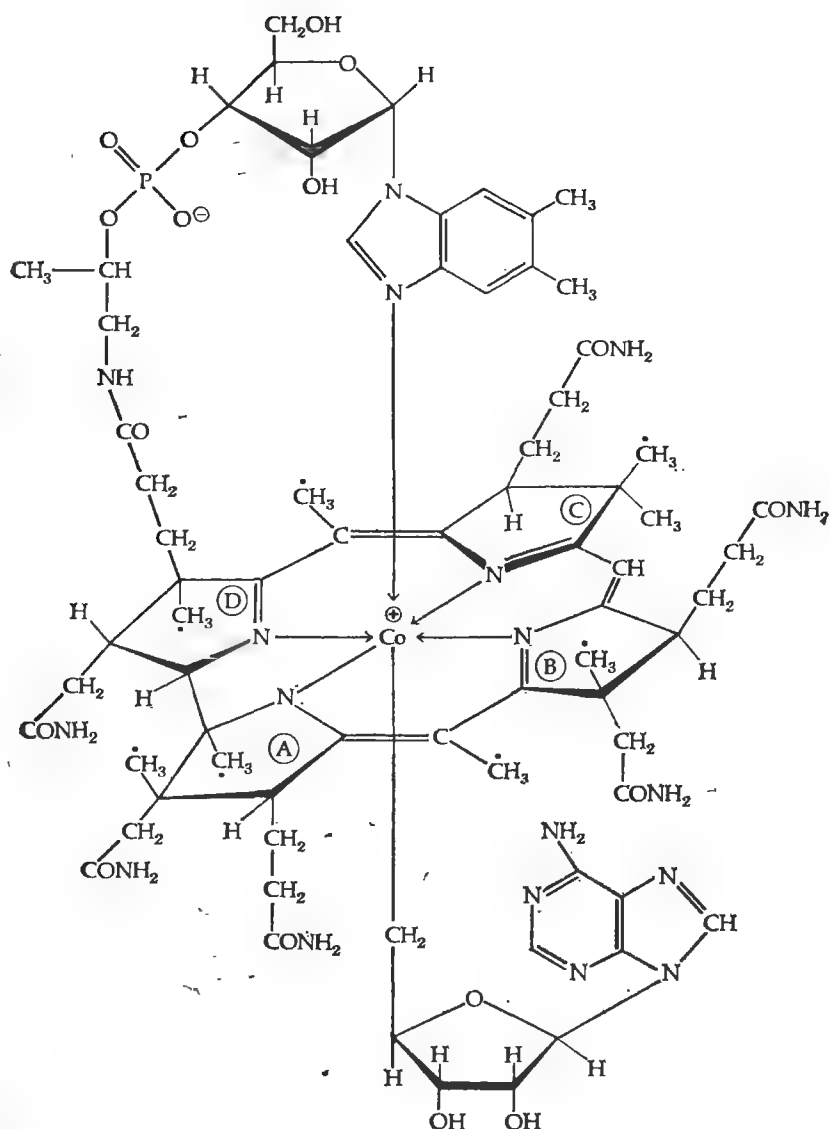


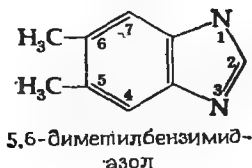
Рис. 50.7. Структура 5,6-диметилбензимидазолкобамидного кофермента. Точкой показаны CH_3 -группы, поступившие в процессе биосинтеза от S-аденозилметионина.

Ни животные, ни высшие растения не могут синтезировать витамин В₁₂. Источниками этого витамина являются почва, вода и кишечные микроорганизмы; к числу наиболее богатых источников относятся осадок сточных вод (50 мкг/г), навоз (0,1 мкг/г) и высушенный речной ил (3 мкг/г). Витамин В₁₂ необходим для роста многих микроорганизмов. Это является основой микробиологического метода определения витамина.

50.9.1. Биосинтез

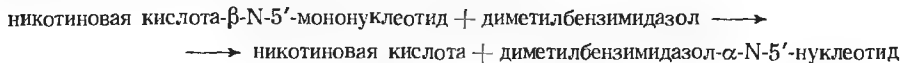
Синтезирующие витамин В₁₂ *актиномицеты* образуют корриновую часть молекулы витамина из уропорфириногена III. Семь метильных групп поступают от S-аденозилметионина (рис. 50.7).

Эксперименты с использованием изотопов показали, что источником всех углеродных атомов 5,6-диметилбензимидазола является 7,8-диметил-10-рибитиллюмазин — предшественник рибофлавина (разд. 50.3.1).



Источником C-2-углеродного атома служит C-1' рибитильного фрагмента люмазина. Рибофлавин является, по-видимому, обязательным интермедиатом в биосинтезе диметилбензимидазола.

Ферментативная реакция образования диметилбензимидазолнуклеотида необычна в том отношении, что при переносе (по типу замещения) рибозофосфата от мононуклеотида никотиновой кислоты образуется α -N-гликозидная связь.



Опыты с мечеными соединениями показали, что D-1-амино-2-пропанол образуется из L-треонина, по-видимому, в результате декарбоксилирования.

На завершающих стадиях синтеза В₁₂ происходят фосфорилирование 5'-дезоксаденозилкобамида и конденсация с GTP; в результате образуется GDP-(5'-дезоксаденозил)кобинамид. Последний соединяется с диметилбензимидазолнуклеотидом с образованием 5'-дезоксаденозилкобаламинфосфата, при этом освобождается GMP; затем отщепляется фосфат и образуется кофермент В₁₂.

50.9.2. Недостаточность

По сравнению с тканями животных высшие растения являются бедным источником витамина. Принимая во внимание тот факт, что потребность в витамине очень незначительна (примерно около 1 мкг в сутки), а также его широкое распространение в пищевых продуктах и задержку в организме животных, пищевая недостаточность, по-видимому, не наблюдается у здоровых людей. Недостаточность наблюдали, однако, у людей, которые воздерживались от потребления продуктов животного происхождения (уровень V_{12} в их крови находился в пределах 40—200 пг/мл, в то время как в норме он составляет 200—300 пг/мл). Иногда у этих лиц развивается гематологический и неврологический синдром, характерный для пернициозной анемии, при отсутствии нарушений функции желудка, обычно являющихся причиной этого заболевания (см. ниже).

Пернициозная анемия не является следствием недостаточного потребления витамина V_{12} , она обусловлена «неполноценностью» желудочной секреции (разд. 32.5.3). Для эффективного всасывания поступающего с пищей витамина V_{12} необходим *внутренний* фактор желудочного сока (если только витамин не поступает в чрезмерно большом количестве). Действительно, фекалии пациентов с пернициозной анемией являются «богатым» источником витамина; кобаламин, принятый такими пациентами перорально, может быть количественно выделен из фекалий, если больные не получали одновременно внутреннего фактора. Это служит основой для важного диагностического теста на пернициозную анемию. Меченный ^{60}Co кобаламин с целью диагностики вводят перорально; у пациентов с ненарушенным всасыванием, в частности при спру (гл. 17.2.2), более 12% введенной радиоактивности экскретируется с мочой в течение 24 ч. Однако у пациентов с пернициозной анемией за такой же период с мочой экскретируется менее 3% меченого цианкобаламина. Если же этим больным давать меченый цианкобаламин вместе с внутренним фактором, то всасывание протекает нормально. Увеличение приема внутреннего фактора не может существенно усилить всасывание витамина в кишечнике по сравнению с тем, которое происходит у здоровых людей.

Внутренний фактор человека был описан выше (разд. 32.5.3); обкладочные клетки желез желудка являются источником как внутреннего фактора, так и HCl. Комплекс V_{12} — внутренний фактор поступает в клетки слизистой подвздошной кишки; затем V_{12} медленно переходит в кровь портальной системы, в то время как внутренний фактор либо гидролизуется, либо возвращается в просвет кишечника. Точная роль внутреннего фактора в ускорении всасывания V_{12} не ясна. В ткани пациентов с пернициозной анемией, бедные витамином V_{12} , последний поступает из плазмы медлен-

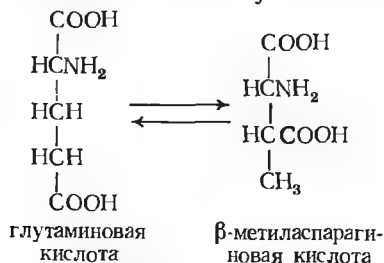
нее, чем в ткани здоровых людей; препараты внутреннего фактора ускоряют транспорт витамина B_{12} в клетки срезов печени *in vitro*.

Витамин B_{12} поступает в кровь портальной системы в комплексе с B_{12} -связывающим белком (транскобаламином II, глобулином с $M \sim 35\,000$). Другой B_{12} -связывающий белок, транскобаламин I (α -глобулин с $M\,121\,000$), является переносчиком большей части B_{12} в плазме. Было высказано предположение, что транскобаламин I выполняет функцию депо, поскольку он связывает B_{12} более прочно, чем транскобаламин II, и при полном отсутствии транскобаламина I гематологических нарушений не наблюдается.

Трудности установления ежедневной потребности в цианкобаламине с очевидностью вытекают из того обстоятельства, что у лиц, подвергнувшихся операции почти тотальной гастрэктомии, у которых не происходит, следовательно, секреции внутреннего фактора, самые ранние признаки пернициозной анемии появляются только через 3—5 лет после операции. При достаточно высоком содержании витамина B_{12} в рационе (например, 200 мкг в сутки) он может всасываться в количестве, достаточном для предупреждения развития пернициозной анемии даже в отсутствие внутреннего фактора.

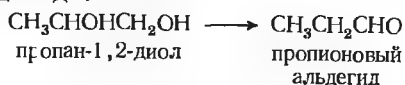
50.9.3. Метаболическая роль кобамидных коферментов

Реакция, протекающая у *Clostridium tetanomorphum*, которая привела к открытию кобамидных коферментов,— это образование β -метиласпарагиновой кислоты из глутаминовой кислоты:

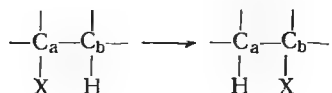


Аналогичной реакцией является взаимопревращение сукцинил-СoА и метилмалонил-СoА (разд. 17.5.9). В результате превращения атом С-2 метилмалонил-СoА становится атомом С-3 сукцинил-СoА, следовательно, мигрирует не углерод свободной COOH -группы, а, как указывалось выше, (разд. 17.5.9), целиком группа $-\text{CO}-\text{S}-\text{CoA}$.

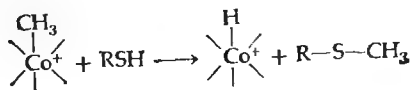
Кобамидные коферменты участвуют также в дисмутации вицинальных диолов, например пропан-1,2-диола, с образованием соответствующего альдегида:



Каждая из этих реакций протекает по схеме



В рассмотренных выше реакциях X может быть соответственно $-\text{CHNH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{S}-\text{CoA}$ или $-\text{OH}$. Ни в одном из случаев мигрирующий водород не обменивается с протонами среды; очевидно, что этот водород переносится сначала на кофермент, а затем возвращается к субстрату. Если, например, меченный тритием пропандиол и немеченый этиленгликоль инкубировать с ферментом и коферментом, то тритий равномерно распределится между образующимися пропионовым альдегидом и ацетальдегидом. Временной акцепторной группой является, вероятно, дезоксирибильный фрагмент дезоксиаденозина. Подобным же образом, по-видимому, функционирует кофермент B_{12} в системе, в которой происходит восстановление рибонуклеозидтрифосфатов до соответствующих дезоксирибонуклеозидтрифосфатов; образующийся в реакции карбанион затем легко восстанавливается тиоредоксином (разд. 24.1.7). По совершенно другому механизму должно происходить осуществляющееся при участии кофермента B_{12} метилирование гомоцистеина в метионин (разд. 20.4.1.4); в данном случае реактивная форма кофермента образуется в результате двухэлектронного восстановления, образуя структуру, известную как витамин B_{12s} , в которой кобальт одновалентен. В этой форме витамин легко алкилируется такими агентами, как метилиодид, образуя метил- B_{12} . Это же производное, образующееся в соответствующих ферментных системах в результате переноса метильной группы от N^5 -метил- H_4 -фолату, является непосредственным алкилирующим агентом для гомоцистеина (разд. 21.4.29). Участие витамина B_{12} в этих реакциях объясняет способность крыс расти на рационах, в которых нет метионина, но имеются гомоцистеин (или гомоцистин) и витамин B_{12} .



Следует отметить, что в настоящее время у млекопитающих известны только две реакции, в которых участвует B_{12} -кофермент: метилирование гомоцистеина и превращение метилмалонил- CoA в сукцинил- CoA . Количество метилмалоната, экскретируемого с мочой, является важным показателем недостаточности витамина B_{12} .

50.10. Инозит

Инозит может находиться в семи оптически неактивных и в двух оптически активных формах. Только одна из оптически активных форм — *мио-инозит* (разд. 3.3.2.4) — обладает биологической активностью.

Недостаток инозита в рационе приводит у мышей к облысению, а у крыс вызывает «очкообразное» облысение вокруг глаз. Имеются данные о том, что для кур, птенцов индюков, свиней, хомяков и морских свинок инозит также является незаменимым компонентом пищи. Приведенные данные трудно, однако, согласовать с тем фактом, что после введения ^{14}C -глюкозы крысе из ее тканей можно выделить ^{14}C -инозит; это указывает на функционирование неизвестного синтетического пути. Не предпринимая вопроса о том, является ли инозит незаменимым компонентом пищи или же он синтезируется в печени, исследования на клеточных культурах показывают, что витамин необходим для роста фибробластов и различных штаммов клеток опухолей человека (в особых экспериментальных условиях). У дрожжей образование инозита из глюкозы катализируется двумя специфическими ферментами. *Циклаза* катализирует при участии NAD^+ образование инозит-1-фосфата из глюкозо-6-фосфата. Фосфат удаляется затем специфической *фосфатазой*; последняя атакует фосфатный эфир аксиальной 1-оксигруппы, но не действует на подобный эфир экваториальной 2-оксигруппы.

Крысы могут метаболизировать относительно большие количества инозита; после введения витамина лишь незначительное количество его экскретируется с мочой. При введении меченого инозита крысам, получавшим флоридзин, в их моче появляется меченая глюкоза. Инозит является также антикетогенным веществом. Начальной стадией его деградации является катализируемое оксигеназой окисление, приводящее к образованию D-глюкуроновой кислоты (разд. 15.7.7).

Инозит широко распространен среди растений и животных. Большие количества его обнаружены в сердечной мышце позвоночных и скелетных мышцах акулы. Было высказано предположение, что у акулы инозит выполняет резервную функцию, подобную той, которую выполняет гликоген у других видов животных. В растениях в больших количествах найдены моно-, ди- и трифосфорные эфиры инозита. Инозитгексафосфат, фитиновая кислота (разд. 39.1.1), в высокой концентрации находится в семенах растений. В ядерных эритроцитах птиц фитиновая кислота связана с гемоглобином точно таким же образом, как 2,3-дифосфоглицерат в эритроцитах млекопитающих (разд. 31.3.2). Поступающая с пищей фитиновая кислота оказывает рахитогенное действие, по-

сколько образование в желудочно-кишечном тракте нерастворимого фитата кальция препятствует нормальному всасыванию поступающего с пищей кальция (разд. 39.1.1) и может также нарушать нормальное всасывание железа и цинка (разд. 49.2.6). Семена растений, бобы и орехи содержат инозитфосфолипиды, связанные гликозидными связями с олигосахаридами.

50.11. Холин

Недостаточность холина (так же как и ниацина) не может возникнуть у животных, получающих рацион, содержащий адекватное количество белка. С целью обсуждения, однако, холин можно рассматривать как витамин комплекса В. По крайней мере два вида нарушений, наблюдаемых у животных с недостаточностью метионина, по-видимому, специфически связаны с потребностью в холине.

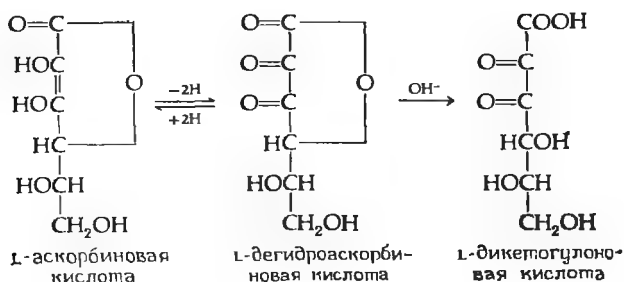
Синтез фосфатидилхолина в печени животных с недостаточностью холина протекает медленнее, чем у нормальных животных, хотя скорость поступления фосфатидилхолина в плазму из печени у обеих групп животных примерно одинакова. Остается неясным, почему при этом происходит накопление липидов в печени. В срезах печени животных с недостаточностью холина нарушено окисление длинноцепочечных жирных кислот до CO_2 . Недостаток холина не является, однако, единственной причиной ожирения печени у животных, находящихся на малобелковой диете, поскольку при недостатке в рационе холина некоторые другие аминокислоты, особенно треонин, также проявляют липотропное действие. Избыточное количество липидов в клетках печени животных, находящихся на малобелковой диете, приводит к некрозу и фиброзу подобно тому, как это происходит при циррозе Лаэнека. Следует отметить, что лечение холином, метионином и инозитом больных, страдающих циррозом, оказалось неэффективным.

Патогенез геморрагических поражений почек у крыс с недостаточностью холина остается невыясненным. Эти поражения наблюдаются только у молодых крыс вскоре после прекращения питания молоком, когда скорость синтеза фосфолипидов в почках максимальна. Наблюдаемые геморрагические поражения почек у крыс не идентичны какому-либо из известных поражений почек у человека. Большинство крыс с подобными патологическими изменениями погибают от уремии. Введение холина, даже в разгаре заболевания, излечивает многих животных; однако через несколько месяцев у них могут развиваться тяжелая гипертония и атеросклероз почечных сосудов вследствие выраженного фиброза почечной капсулы.

У крыс с хронической недостаточностью холина развиваются анемия и гипопротейнемия, часто сопровождающаяся отеком. Эти симптомы не обусловлены малобелковой диетой, используемой для создания недостатка холина, поскольку введение животным холина приводит к быстрому уменьшению патологических явлений. На потребность в холине и метионине, по-видимому, влияет количество фолиевой кислоты и витамина В₁₂, поступающих с пищей. Холин широко распространен как компонент фосфатидилхолина; железистые ткани, а также нервная ткань, яичный желток, некоторые растительные масла (например, соевое) являются богатыми источниками витамина.

50.12. Аскорбиновая кислота

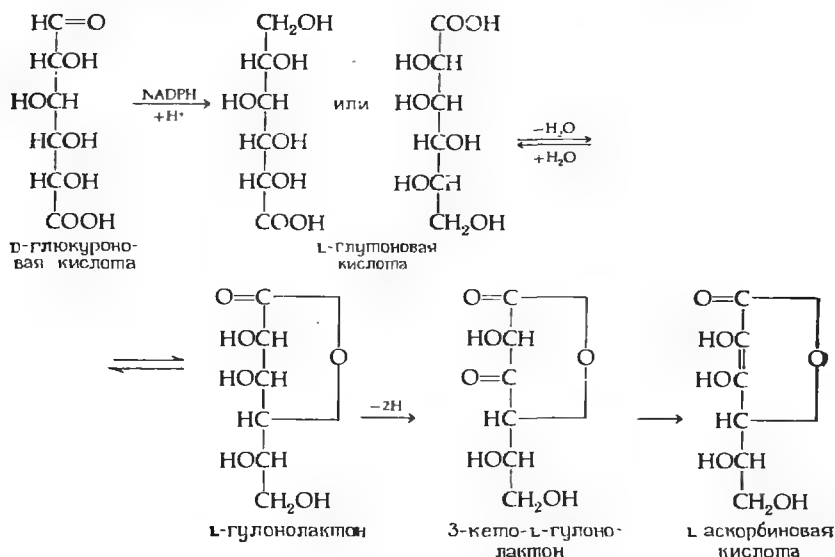
Наиболее характерными химическими свойствами аскорбиновой кислоты (ранее называвшейся витамином С) являются ее кислотность, обусловленная енольным водородом при С-3, и легкое окисление до дегидроаскорбиновой кислоты, катализируемое ионами металлов (в небольших концентрациях). Дегидроаскорбиновая кислота нестабильна в щелочной среде, в которой происходит гидролиз лактонного кольца с образованием дикетогулоновой кислоты. Дегидроаскорбиновая кислота легко восстанавливается такими агентами, как H₂S, цистеин и глутатион. Восстанавливающая способность аскорбиновой кислоты является основой большинства количественных аналитических методов ее определения (например, титрование красителем 2,6-дихлорфенолиндофенолом).



50.12.1. Биогенез и метаболизм

Аскорбиновая кислота относится к числу незаменимых компонентов пищи для человека, других приматов, а также морских свинок, но может синтезироваться у всех других видов животных, которые были исследованы в этом отношении. Главные стадии

синтеза аскорбиновой кислоты у животных следующие:



Следует отметить, что обе формы L-гулоновой кислоты, получаемой из D-глюкуроновой кислоты, — по существу одна структура, повернутая на 180° . Приматы и морские свинки не способны превращать гулонолактон в аскорбиновую кислоту. Введенная морским свинкам ^{14}C -аскорбиновая кислота легко окисляется до $^{14}\text{CO}_2$, в то время как у человека обнаружены только ^{14}C -дикетогulonат и ^{14}C -оксалат. Окисление до дегидроаскорбиновой кислоты катализируется специфической медьсодержащей аскорбатоксидазой, содержащейся в растениях, но не в тканях животных.

50.12.2. Метаболическая роль

Аскорбиновая кислота необходима для различных биологических окислительных процессов. Витамин активирует окисление *n*-оксифенилпировиноградной кислоты гомогенатами печени крысы (разд. 23.2.11), однако другие восстанавливающие агенты столь же эффективны, а действие частично очищенного препарата фермента не зависит от аскорбиновой кислоты. В присутствии кислорода растворы, содержащие ферро-ионы и аскорбат, катализируют гидрокселирование ряда соединений. Так, из *n*-оксифенилуксусной кислоты образуется гомогентизиновая кислота, а из триптамина — 5-окситриптамин (серотонин). Как указывалось выше (разд. 38.1.2), гидрокселирование остатков пролина и лизина при синтезе коллагена и гидрокселирование γ -бутиробетана, приводящее к образованию карнитина (разд. 22.3.1), также катализируют

ются ферментами, требующими Fe^{2+} , α -кетоглутарата и аскорбата.

Аскорбиновая кислота ускоряет удаление железа из ферритина; это очень важно для предотвращения развития анемии, поскольку содержание железа в плазме анемичных, больных цингой обезьян составляет лишь 30% нормального уровня. Дегидроаскорбиновая кислота может быть ферментативно восстановлена в животных тканях; при этом восстанавливающим агентом выступает глутатион. В животных тканях аскорбиновая кислота находится как в свободной, так и в связанной формах; при недостатке витамина в пище еще до того, как происходит уменьшение содержания в тканях связанной формы аскорбиновой кислоты, наблюдается снижение содержания ее свободной формы.

50.12.3. Недостаточность

Проявление недостаточности аскорбиновой кислоты обусловлено главным образом нарушениями функции мезенхимальных клеток. Цинга у взрослых характеризуется болезненностью и разрыхлением десен, расшатыванием зубов, нарушением целостности капилляров (сопровождающимся подкожными кровоизлияниями), а также отеками, болью в суставах, анорексией и анемией. Это заболевание редко встречается в западных странах. Однако иногда цинга развивается у детей в результате неправильного питания. Наблюдается ряд симптомов — болезненность и опухание суставов, ограничение движений, точечные кровоизлияния, неправильное развитие зубов, замедленное развитие скелета с характерным поражением костей, нарушение заживления ран и анемия. Основой всех этих изменений, за исключением анемии, является нарушение образования коллагена и хондроитинсульфата. Образующийся коллаген оказывается обедненным оксипролином. При тяжелой цинге нарушается образование основного вещества соединительной ткани, происходит деполимеризация и растворение основных структур этой ткани, что приводит к вскрытию старых залеченных ран. Анемия при цинге может быть связана с нарушением способности использовать запасы железа, а также с вторичными нарушениями метаболизма фолиевой кислоты.

Проявления недостаточности аскорбиновой кислоты у человека были изучены в контролируемых условиях. Через 17—20 недель появлялись увеличенные ороговевшие волосяные фолликулы, еще через несколько недель они становились геморрагическими. Первые поражения появлялись на ягодицах и икрах, позже они распространялись по всему телу. Через 26 недель становились отчетливыми кровоизлияния в деснах, снижалась скорость заживления ран. Концентрация аскорбиновой кислоты в плазме в течение немногих недель снижалась с 0,55 мг до менее чем 0,05 мг (на 100 мл), а содержание ее в лейкоцитах медленно снижалось с 16 мг до менее чем 1 мг (на 100 мл). В общем цинготные проявля-

ния становились заметными примерно через 1 месяц после того, как концентрация витамина в лейкоцитах снижалась до низшего уровня. Доза аскорбиновой кислоты 10 мг/сут предупреждает рассмотренные выше изменения; при приеме пациентами, имеющими признаки цинги, 20 мг витамина в сутки полное исчезновение проявлений болезни происходит в течение 3 недель. Наиболее высокие рекомендованные дозы (табл. 47.2) предусматривают, однако, не только предупреждение проявления цинги, но и обеспечение хорошего состояния здоровья. По-видимому, рекомендованные в табл. 47.2 дозы обеспечивают достаточную «безопасность» организма.

В норме концентрация аскорбиновой кислоты в плазме человека составляет 0,7—1,2 мг/100 мл. Эта концентрация отражает поступление витамина с пищей; она, по-видимому, не указывает на границу потенциальной недостаточности, поскольку концентрации ниже 0,5 мг/100 мл нередко встречаются у лиц, потребляющих ежедневно 30 или 40 мг аскорбиновой кислоты, т. е. количество, которое является адекватным для здоровья человека. В опытах по насыщению организма витамином вводили дозы порядка 500 мг (в сутки); у здоровых людей 50% дозы экскретируется за 24 ч, в то время как у пациентов с большой недостаточностью экскретируется лишь очень небольшая доля введенного витамина. В норме у взрослых людей суммарный пул аскорбата составляет ~1,5 г (как это следует из результатов исследований с ^{14}C -аскорбатом). Пул такой величины поддерживается при потреблении ежедневно 30 мг аскорбата. Нет достаточно убедительных данных о том, что значительно большие дозы оказывали благоприятное физиологическое действие.

Свежие фрукты и овощи являются важными пищевыми источниками аскорбиновой кислоты. Кипячение, консервирование и некоторые другие процедуры приготовления пищи могут разрушить часть аскорбиновой кислоты в продуктах. Поэтому данные таблиц, показывающих содержание аскорбиновой кислоты в различных пищевых продуктах, следует использовать с учетом способа приготовления пищи. В общем овощи с зелеными листьями — прекрасный источник аскорбиновой кислоты; относительно большие количества ее содержит свежий картофель. Поскольку картофель потребляется в большом количестве, он служит важным источником витамина в пище населения западных стран. Высокое содержание витамина во фруктах цитрусовых растений хорошо известно. Некоторое количество аскорбиновой кислоты может быть потеряно при получении консервированных фруктовых соков, однако она хорошо сохраняется в замороженных фруктах. Содержание аскорбиновой кислоты в мясных продуктах относительно низкое, и при варке мяса витамин разрушается.

Глава 51

ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

51.1. Витамин А

Структуры витамина А (ретинола) и β -каротина приведены в разд. 3.3.2 и 40.2.1.1. Активностью витамина А у млекопитающих обладают α -, β - и γ -каротины, ретинол и ретинол₂ (гл. 40) и небольшое число других каротиноидов. Каротины эффективны при потреблении с пищей, если только они могут превратиться в ретинол. Из симметричного β -каротина в физиологических условиях образуются две молекулы ретинола. α -Каротин и γ -каротин, так же как и криптоксантин, имеют только одно такое кольцо, которое находится в ретиноле; при поступлении с пищей они в два раза менее эффективны (в расчете на вес), чем ретинол или β -каротин. Другие каротиноиды, такие, как *ликопен* или *ксантофилл*, которые не имеют кольца или же имеют кольцо, отличное от такового у ретинола, не обладают активностью витамина А. Обнаруженный у пресноводных рыб ретинол₂, иононовое кольцо (разд. 40.2.1.2) которого содержит дополнительную двойную связь, столь же активен, как ретинол, в качестве стимулятора роста животных с недостаточностью витамина А. В общем случае витамин А₁ имеет полностью *транс*-конфигурацию, однако некоторые морские ракообразные содержат *нео b* (11-*цис*)-форму. Хотя в качестве стандартов могут быть использованы чистые ретинол и каротин, активность витамина А в пищевых продуктах выражают в международных единицах; одна международная единица (МЕ) витамина А эквивалентна 0,6 мкг β -каротина. Система двойных связей всех каротиноидов легко окисляется атмосферным кислородом; при этом утрачивается активность витамина А. В натуральных пищевых продуктах окисление предотвращается благодаря наличию *антиоксидантов*, таких, как витамин Е (разд. 51.3).

51.1.1. Биогенез

Распределение углеродных атомов в ретиноле и каротинах согласуется с ожидаемым при образовании этих молекул путем полимеризации изопrenoидных единиц. У тех видов, у которых про-

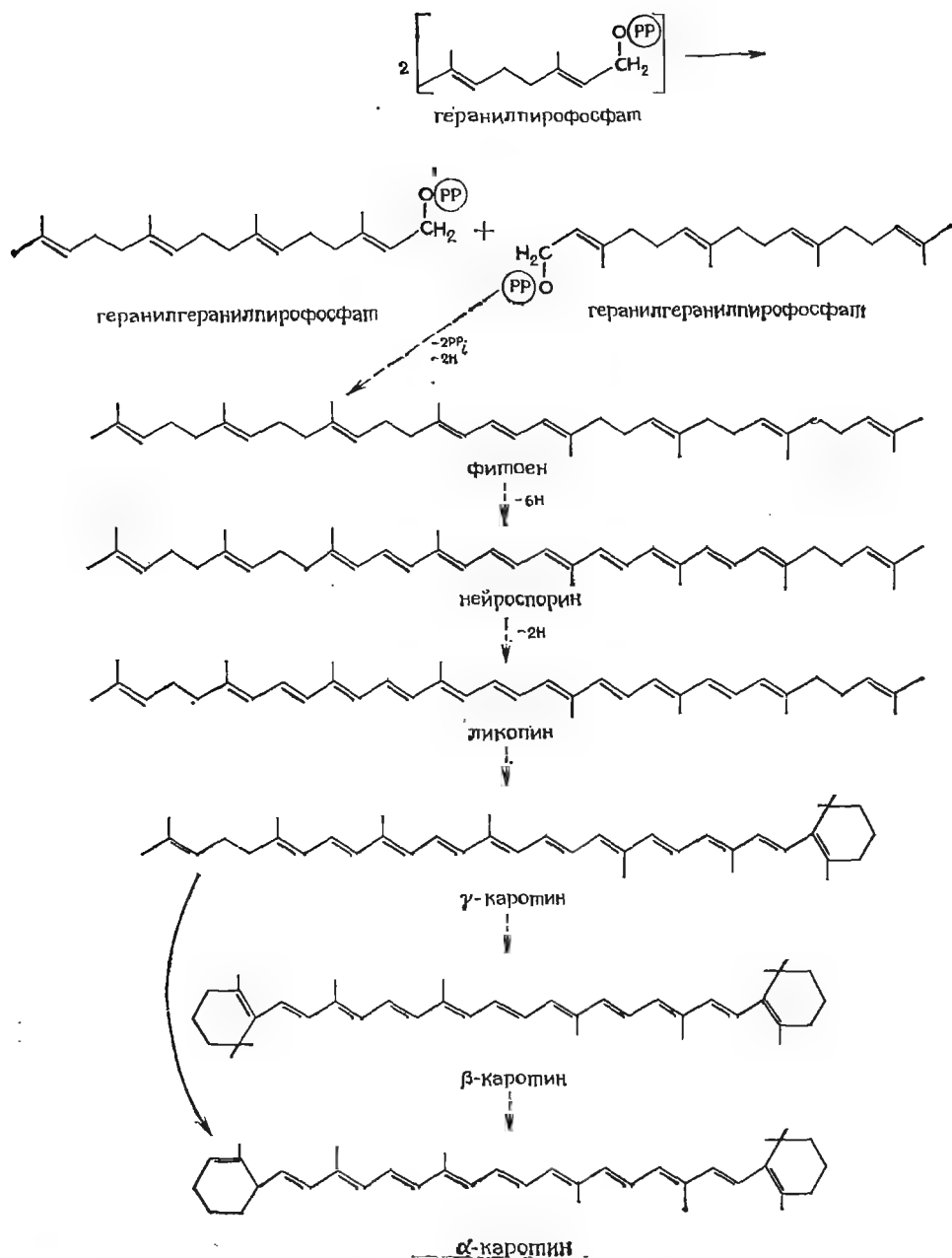


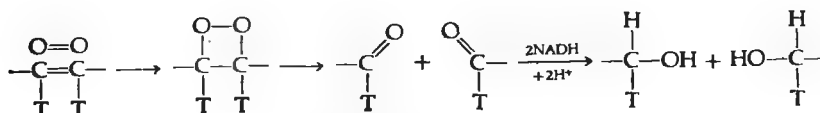
Рис. 51.1. Некоторые интермедиаты путей биосинтеза циклических каротинов в высших растениях, каротиногенных грибах и фотосинтезирующих бактериях. Приведены не все известные интермедиаты и не все возможные пути. Обратите внимание на то, что в тканях животных из симметричного β -каротина образуются две молекулы ретинола, в то время как из α - и γ -каротинов — только одна. Ациклические соединения не обладают активностью витамина А. [Goodwin T. W., Biochem. J., 123, 293 (1971).]

исходят эти синтезы, например у всех фотосинтезирующих бактерий, в процессе участвуют те же структурные единицы, которые используются в синтезе стерина, а именно мевалоновая кислота, диметилаллилпирофосфат, изопентенилпирофосфат и геранилпирофосфат (рис. 18.4). Как показано на рис. 51.1, две молекулы *геранилпирофосфата* конденсируются с образованием *геранилгеранилпирофосфата*, а две молекулы последнего конденсируются, образуя *фитоен*. Последовательное образование четырех дополнительных двойных связей приводит к *ликопену*; в результате последующего образования кольца получаются обычные каротины. Известны три дополнительных альтернативных пути, в ходе которых образование кольца предшествует некоторым из стадий образования двойных связей.

51.1.2. Метаболизм

Быстрое увеличение количества ретинола в печени экспериментальных животных после введения β -каротина и очевидная недостаточность соответствующего превращения у пациентов с тяжелыми поражениями печени позволяют предполагать, что печень — главный орган, в котором происходит образование ретинола из каротина. В действительности же главным местом превращения β -каротина в ретинол является слизистая кишечника, однако расщепляющий фермент имеется также в печени некоторых видов животных.

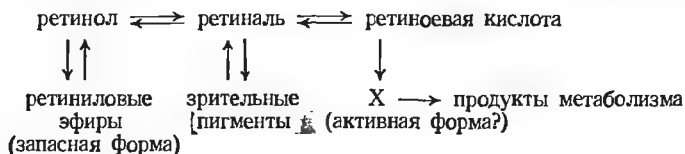
В опытах на крысах было показано, что при превращении в ретинол β -каротина, у которого два центральных углерода боковой цепи, соединяющей ионные кольца, связаны с тритием, последний сохраняется в продукте. Процесс катализируется железосодержащей β -каротин-15,15'-диоксигеназой; на первой стадии образуется ретиналь, который далее восстанавливается NADH или NADPH.



Растворимая диоксигеназа из слизистой кишечника крысы проявляет максимальную активность в присутствии детергентов; она ингибируется реагентами, которые связывают железо, и реагентами, взаимодействующими с SH-группами; этот фермент сходен со многими другими диоксигеназами (разд. 13.6.4). В слизистой кишечника ретинол образует сложные эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами. Эти ретиниловые эфиры транспортируются, будучи ассоциированы с хиломикронами, по лимфатической системе в печень.

Ретиниловые эфиры (именно эти соединения находятся в употребляемой в качестве продукта питания печени и в рыбьем жире) гидролизуются в кишечнике, ретерифицируются с пальмитатом, транспортируются из кишечника с хиломикронами и сохраняются в купферовских клетках печени. Многие ткани содержат относительно специфическую ретинилэстеразу. Ретинол транспортируется в плазме человека специфическим ретинолсвязывающим белком (РСБ), входящим во фракцию α_1 -глобулинов (M 20 000); его концентрация в плазме 4—5 мг/100 мл. РСБ связывается с преальбумином плазмы в отношении 1:1. Комплекс РСБ — ретинол специфически связывается хориоидальной поверхностью пигментных эпителиальных клеток сетчатки и, по-видимому, поставляет ретинол специфическим рецепторам.

В процессе зрения функционирует ретинол (разд. 40.2.1.1); другие химические формы витамина А, участвующие в физиологических процессах, неизвестны. Ретиновая кислота (образующаяся при окислении спиртовой группы ретинола до карбоксильной) может частично заменять ретинол в рационе крыс; эта кислота стимулирует рост костей и мягких тканей, а также образование спермы; она, однако, не может функционировать в зрительном процессе и не обеспечивает развитие эмбрионов. У крыс ретиновая кислота превращается в неохарактеризованное соединение, которое в несколько раз активнее, чем исходная кислота в обычных тестах по определению витамина А в пищевых продуктах. Избыток ретиновой кислоты не может накапливаться в организме и выделяется с желчью в форме соответствующих глюкозидуронидов. Конечная метаболическая судьба ретинола и его производных неизвестна. Рассмотренные выше сведения можно суммировать в виде следующей схемы:



Недостаточность витамина А оказывает выраженное влияние практически на все органы. Однако, за исключением участия в зрительном процессе (гл. 40) и, возможно, в синтезе хондроитинсульфата (см. ниже), метаболические функции витамина А неизвестны.

51.1.3. Недостаточность

Проявления недостаточности витамина А мало отличаются у различных видов. У молодых животных наблюдается остановка роста и кератинизирующая метаплазия эпителиальных клеток

всех органов. Хорошо известны поражения глаз, приводящие к *ксерофтальмии* — важной причины слепоты у плохо питающихся детей в развивающихся странах тропических областей. Часто наблюдается повышенная восприимчивость к инфекциям дыхательных путей. Могут происходить метаплазия клеток мозгового слоя почек и образование почечных камней. Протоки желез различных типов могут закупориваться, а сами железы атрофироваться. У самцов атрофия эпителия семенников приводит к стерильности. В мазке из влагалищного отделяемого видны метаплазированные клетки; тем не менее овуляция не нарушается, и может происходить имплантация; следует, однако, отметить, что у животных с недостаточностью витамина А редко рождаются нормальные детеныши из-за поражений плаценты. Ткань молочной железы у животных с недостаточностью витамина А проявляет повышенную чувствительность к эстрогенам.

Наиболее ранним признаком недостаточности витамина А у людей и экспериментальных животных является «куриная слепота». Не наблюдается непосредственной взаимосвязи между нарушением зрения при куриной слепоте и общими поражениями (ксерофтальмией). Последствия недостаточности витамина А для сетчатки наблюдали на крысах, которым давали ретиновую кислоту, предотвращающую поражения других тканей. Через 5 месяцев зрительный порог (минимальная яркость вспышки продолжительностью 0,02 с, вызывающая заметное изменение на электро-ретинограмме) увеличивается в 2500 раз по сравнению с нормой. Через 10 месяцев крысы слепнут. Число зрительных клеток уменьшается; наружные сегменты палочек дегенерируют, а затем исчезают. На этой стадии введение витамина А не может устранить повреждения.

Прекращение роста костей является ранним проявлением недостаточности витамина А; кости становятся такими же, как у животных, у которых остановка роста вызвана голоданием. Прекращение роста костей является, по-видимому, следствием нарушения синтеза хондритинсульфата, которое, по имеющимся данным, обусловлено отсутствием фосфаденозинфосфосульфата (разд. 20.4.1) и связано, как полагают, со значительным увеличением сульфатазной активности в лизосомах. Ранние нарушения роста костей черепа приводят к повреждению тканей центральной нервной системы, поскольку эти ткани продолжают расти после остановки роста костей. Еще до появления других признаков наблюдается повышение давления спинномозговой жидкости.

Характерным признаком недостаточности витамина А у людей считается образование гиперкератозных папул вокруг волосяных фолликулов; в тяжелых случаях наблюдается «жабья кожа». Подобные изменения кожи не возникают у животных, лишенных витамина А, но получающих по остальным показателям полноцен-

ную диету; если, однако, молодых крыс содержать на диете, лишенной не только витамина А, но и большинства витаминов комплекса В, у них на коже развиваются аналогичные изменения вследствие атрофии внутренних слоев дермы. Поражение кожи при недостаточности витамина А у человека наблюдается только при сопутствующем недостатке витаминов комплекса В.

Проявления недостаточности витамина А у молодых животных наблюдать легче, чем у взрослых; это обусловлено двумя обстоятельствами: 1) характерные для недостаточности витамина А изменения, особенно в скелете и нервной системе, можно наблюдать только у растущих животных; 2) запасы витамина А в печени нормальных хорошо питающихся взрослых животных могут быть достаточными для удовлетворения потребностей в течение нескольких лет. В печени новорожденных нет запаса витамина А. Вследствие этого ксерофтальмия наблюдается у значительного числа детей, однако относительно редко встречается у взрослых. Так, ежегодно десятки тысяч детей в возрасте 18—36 месяцев, главным образом в тропических странах, теряют зрение из-за ксерофтальмии. У многих из этих детей наблюдается также квашиоркор; возможно, что именно комбинация рассматриваемых заболеваний, вызванных недостатком витаминов, обуславливает повышенную восприимчивость к инфекциям.

У добровольцев, находившихся на бедной витамином А диете более двух лет, наблюдалось только нарушение темновой адаптации. В ряде сообщений приводятся противоречивые данные даже в отношении появления нарушений темновой адаптации. Так, согласно одному из сообщений стойкое нарушение темновой адаптации наблюдалось только у одного из 71 обследуемых, находившихся под наблюдением в течение двух лет; у других обследуемых нарушения темновой адаптации были выражены в различной степени. Иногда адаптация сначала сильно снижалась, а затем возвращалась к норме, хотя обследуемый постоянно получал диету с уменьшенным содержанием витамина А.

51.1.4. Токсичность

Если молодым крысам давать увеличенные дозы витамина А, то кости у них становятся чрезвычайно ломкими, что приводит к многочисленным спонтанным переломам. У детей, получавших ежедневно большие дозы (до 500 000 единиц) витамина А в течение продолжительного времени, столь серьезных нарушений обнаружено не было; у них наблюдали болезненную припухлость вдоль длинных костей, некоторое ограничение подвижности, а также гиперостоз (разрастание кости). У взрослых людей, принимавших ежедневно 500 000 единиц, был обнаружен кальциноз пери-

капсулярных связочных и поднадкостничных структур, подобный тому, который возникает у крыс. При еще более высоких дозах витамина уже через несколько дней возникали сильные головные боли, тошнота, слабость, развивался дерматит. При изучении влияния витамина А на зачатки конечностей в культуре ткани наблюдали остановку образования кости, а уже образовавшийся хрящ разрушался под действием гидролитических ферментов, освобождавшихся из лизосом хрящевых клеток. По-видимому, подобными процессами объясняется выраженное уродство потомства, наблюдаемое после введения беременным крысам больших доз витамина А. Эти проявления избытка витамина А, подобно проявлениям избытка железа (разд. 32.7.3) и витамина D (см. ниже), являются «наказанием» животному за его неспособность экскретировать избыточные количества этих веществ.

51.1.5. Роль в питании человека

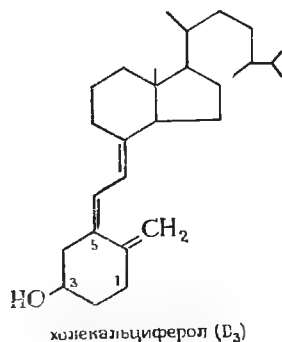
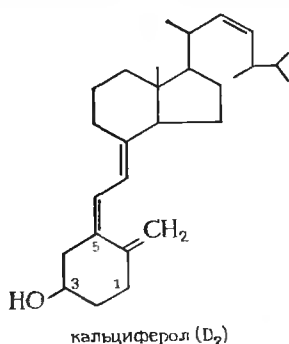
Житель США получает около 65% витамина А с фруктами и овощами. Примерно половина этого количества поступает за счет овощей зеленого и желтого цвета; салат, шпинат, свекла, салат эскариоль, морковь, сладкий картофель являются особо богатыми источниками каротиноидов. Эффективность всасывания этих каротиноидов у человека и степень превращения их в ретинол неизвестны. При стеаторрее с фекалиями экскретируется значительная доля поступающих с пищей витамина А и каротиноидов. Воздействия, увеличивающие всасывание липидов в кишечнике, например эмульгирование, улучшают также всасывание витамина А.

Причиной значительного снижения содержания витамина А и каротинов в обычной диете может явиться их окисление; оно может быть предотвращено при наличии адекватного количества витамина Е (см. ниже). Наиболее богатым природным источником витамина А является рыбий жир; в зависимости от вида рыб и от времени, прошедшего после улова, печень рыбы содержит от 2000 до 100 000 МЕ/г (МЕ — международная единица). В то же время печень человека содержит от 500 до 1000 МЕ/г. Содержание витамина А в потребляемых препаратах рыбьего жира различно; оно наименьшее в жире трески и наибольшее в жире акулы и палтуса.

Исследования, проведенные с целью установления потребности в витамине А для взрослого человека, показали, что минимальная ежедневная доза, обеспечивающая поддержание адекватной концентрации витамина в крови и препятствующая появлению симптомов недостаточности, составляет 600—750 мкг (2000—2500 МЕ) ретинола или удвоенное количество β -каротина. Дозы, приведенные в табл. 49.2, несколько завышены.

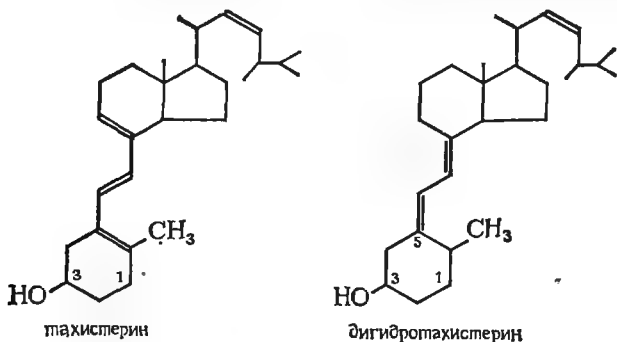
51.2. Витамин D

Давно было отмечено, что у детей рахит наблюдается преимущественно в тех климатических зонах, в которых относительно мало солнечных дней. Экспериментальный рахит можно вызвать у крыс с помощью диеты из натуральных продуктов, бедных кальцием. Ультрафиолетовое облучение продуктов, входящих в состав диеты, предупреждает развитие рахита. Чувствительное к ультрафиолету соединение было идентифицировано; им оказался 7-дегидрохолестерин. При облучении эргостерина (из дрожжей) образуется ряд изомерных производных, одно из которых, *кальциферол*, обладает выраженным антирахитным действием; оно получило название *витамин D₂*. При дальнейшем облучении кальциферол инактивируется. Продукт, образующийся при облучении 7-дегидрохолестерина, получил название *витамин D₃* или *холекальциферол*. Продукт, который первоначально называли витамином D₁, оказался смесью кальциферолов и других стероидов; в настоящее время название *витамин D₁* не употребляют.



Из ряда соединений, полученных при облучении эргостерина, только кальциферол (витамин D₂) обладает противорахитной активностью. Однако одно из соединений, *тахистерин*, можно каталитически восстановить до *дигидротахистерина*, который обладает противорахитным действием. Превращения находящегося в коже 7-дегидрохолестерина при облучении позволяют объяснить противорахитное действие солнечного света и ультрафиолетового облучения. Коммерческие препараты витамина D получают путем облучения эргостерина. Согласно принятому соглашению, одна международная единица активности (1 ME) витамина D — это активность 0,01 мл усредненного медицинского трескового жира; она эквивалентна 0,05 мкг кальциферола. Рекомендованная ежедневная доза составляет 400 ME. Наличие витамина D в жире печени

рыб не получило объяснения. Если исходить из допущения, что витамин D может образовываться только при облучении стерина



солнечным светом, то в печень рыб витамин может попадать только из пищи. Источником витамина в жире печени рыб в таком случае должен был бы служить растительный и животный планктон, находящийся около поверхности морской воды. Однако при исследовании этого материала на содержание витамина D всегда получали отрицательный результат; так что проблема остается неразрешенной.

Поскольку молоко является главным источником кальция в диете и широко используется в питании детей, оно было выбрано для обогащения витамином D; обогащение может быть осуществлено либо путем облучения ультрафиолетом (такое облучение обычно проводится при получении молочного порошка), либо путем добавления концентратов витамина. В первом случае (при облучении) происходит образование холекальциферола, во втором — кальциферол добавляется. Содержание витамина D в молоке можно также повысить, добавляя в рацион коров облученные дрожжи; при этом часть кальциферола попадает в молоко. Поскольку обычно рыбий жир не входит в состав диеты, а другие пищевые продукты не содержат достаточного количества витамина D, растущий организм ребенка для обеспечения витамином нуждается в облучении солнечным светом. Раньше, когда дети не получали рыбий жир или концентраты витамина D, рахит часто встречался в северных районах, где зима продолжительна и почти не бывает солнечных дней в течение нескольких месяцев.

51.2.1. Участие в метаболизме

Большая часть проявлений недостаточности витамина D (а возможно, и все проявления) связаны с нарушением образования костей. Как указывалось выше (разд. 39.1.1), витамин D влияет на

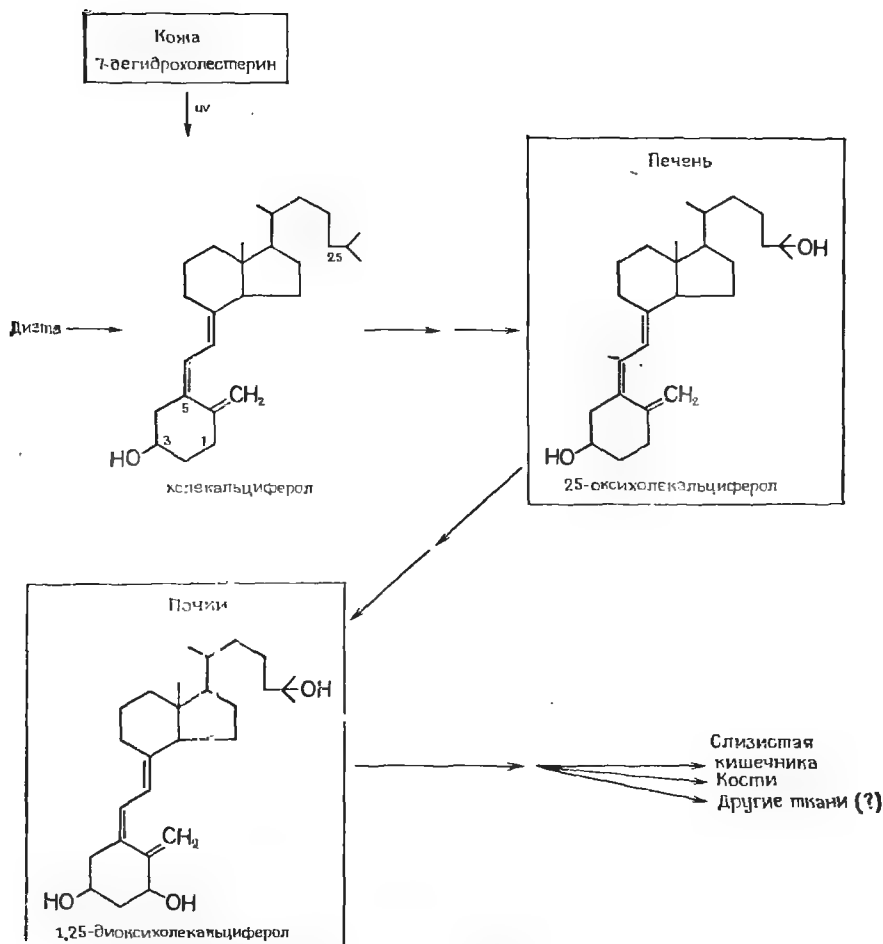


Рис. 51.2. Схематическое изображение локализации и характера превращений холекальциферола (витамина D_3).

всасывание Ca^{2+} из кишечника и мобилизацию Ca^{2+} из костей. Поскольку сам витамин действует медленно, очевидно, что он превращается в более активно действующие вещества. Используя меченый холекальциферол, удалось установить природу этих превращений и органы, где они происходят (рис. 51.2).

Холекальциферол (витамин D_3) транспортируется в печень, где он превращается в 25-оксихолекальциферол под действием митохондриальной ферментной системы, функционирующей при участии NADH и молекулярного O_2 . Превращение сильно тормозится

продуктом реакции; в результате, с одной стороны, уменьшается расход витамина, а с другой — концентрация продукта не достигает токсического уровня (см. ниже). 25-Оксихолекальциферол в свою очередь гидроксилируется затем в почках с образованием 1,25-диоксихолекальциферола. Поскольку эту стадию можно блокировать предварительным введением актиномицина D или циклогексимида, то следует предполагать, что 25-оксихолекальциферол индуцирует образование фактора (фермента?), необходимого для трансформации.

1,25-Диоксихолекальциферол усиливает транспорт Ca^{2+} в кишечнике. Под влиянием этого стерина происходит также превращение соответствующего белка клеток слизистой кишечника в кальцийсвязывающий белок; последний функционирует в зоне кишечной каймы (на микроворсинках). Кальцийсвязывающий белок слизистой кишечника быка ($M\ 10\ 000$) связывает одну молекулу Ca^{2+} ; $K_a = 2,6 \cdot 10^5\ \text{M}^{-1}$. Предполагают, что кальцийсвязывающий белок и Ca^{2+} -зависимая АТРаза участвуют в процессе транспорта Ca^{2+} в кишечнике; этот процесс зависит также от Na^+ . Через 24 ч после введения диоксипроизводное в 4—5 раз, а 25-оксипроизводное в 2 раза эффективнее, чем холекальциферол, стимулируют транспорт Ca^{2+} в кишечнике; через 9 ч после введения диоксипроизводное стимулирует транспорт по крайней мере в 13 раз сильнее, чем холекальциферол. 1,25-Диоксихолекальциферол значительно быстрее, чем холекальциферол или 25-оксихолекальциферол, вызывает мобилизацию Ca^{2+} из костной ткани. Поскольку это действие блокирует актиномицин D, можно предполагать, что диоксипроизводное предварительно модифицируется с образованием другой метаболически активной формы.

Было высказано предположение, что случаи рахита, не поддающиеся лечению витамином D, обусловлены неспособностью почек синтезировать адекватные количества 1,25-диоксихолекальциферола. Действительно, в условиях, когда почки выключены (у пациентов с искусственной почкой), наблюдается значительное снижение всасывания Ca^{2+} , по-видимому, из-за прекращения гидроксилирования холекальциферола по положению 1. Введение 1-окси- или 1,25-диоксихолекальциферола в дозах 2,5—5,0 мкг/сут повышает всасывание Ca^{2+} до нормы.

Рахит — заболевание растущих костей. При этом не осуществляется последняя стадия образования кости — отложение минеральных веществ на вновь образовавшемся матриксе (образование же последнего продолжается). Зона кальцификации четко не локализована, она не сплошная и значительно деформирована. У детей, страдающих рахитом, наблюдаются различные деформации скелета — саблевидные голени, вывернутые внутрь колени, рахитические четки на ребрах и «птичья грудь».

Следует отметить, что стимуляция транспорта Ca^{2+} в кишечнике 1,25-дигидрохолькальциферолом не дает полного объяснения эффективности последнего при лечении и предупреждении рахита. Хрящ животного, больного рахитом, не кальцифицируется, если его инкубировать в сыворотке крови этого же животного даже при добавлении кальция и фосфата, в то время как в сыворотке здорового животного при таких же концентрациях кальция и фосфата кальцификация происходит весьма эффективно. Обусловлено ли это наличием в нормальной сыворотке продукта метаболизма холькальциферола, неизвестно. Далее, при лечении рахита витамином D терапевтический эффект наблюдается быстрее, чем можно было бы ожидать, учитывая количества дополнительного абсорбированного в течение первых нескольких дней кальция. В настоящее время можно констатировать только, что при поступлении с пищей витамина D происходит кальцификация матрикса кости, в то же время при недостаточности витамина D этот процесс нарушается.

Хотя тяжелые формы рахита редко встречаются в США, легкие формы этого заболевания, вероятно, весьма распространены. Гистологические изменения, характерные для рахита, были обнаружены почти у 50% из 700 детей, скончавшихся от различных причин в больнице Джонса Гопкинса за 1940—1942 гг. Поскольку новорожденные младенцы практически не имеют резервных запасов витамина D, они нуждаются либо в самом витамине, либо в адекватном облучении солнечным светом.

Способность млекопитающих накапливать витамин D ограничена. Однако однократное введение витамина может обеспечить потребности организма в течение нескольких недель или даже месяцев. Судьба введенного витамина D и продуктов его метаболизма не ясна. Некоторое количество метаболитов экскретируется с желчью; однако суммарное количество метаболитов, экскретируемых с мочой и фекалиями, обычно значительно меньше, чем количество поступившего в организм витамина. После введения ^{14}C -кальциферола примерно 15% его обнаруживается в печени, существенно меньшие количества — в других тканях; значительная часть витамина деградирует до неидентифицированных продуктов.

51.2.2. Токсичность

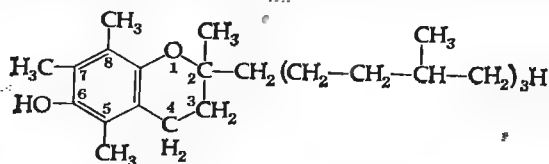
При приеме в течение продолжительного периода времени избыточных количеств кальциферола (в 10 раз превышающих нормальную ежедневную дозу) у детей и у взрослых происходит деминерализация костей; незначительные травмы могут сопровождаться множественными переломами костей. В сыворотке крови значительно повышаются концентрации Ca^{2+} и P_i , это приводит к «метастатической» кальцификации многих мягких тканей и об-

разованию камней в почках. Камни могут закупоривать почечные каналцы, что приводит к вторичному гидронефрозу; часто пациент обращается к врачу именно по поводу заболевания почек. Механизм развития этих нарушений при передозировке витамина D не выяснен.

51.3. Витамин Е

Крысы, рацион которых состоит только из коровьего молока, оказываются неспособными приносить потомство. Фактор, находящийся в растительных маслах, особенно в масле из зародышей пшеничных зерен, возвращающий способность к размножению у самцов и самок крыс, был назван витамином Е. Этот витамин тормозит прогоркание и окислительную деструкцию витамина А в природных жирах. Однако когда начинается прогоркание, продукты окисления ненасыщенных жирных кислот разрушают витамин Е.

Витамин был выделен из масла зародышей пшеничных зерен в 1936 г. и получил название *токоферол*. Семь токоферолов, производных исходного соединения *токола* [2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)хроман-6-ол], найдены в природных источниках; среди них наибольшее распространение и наибольшую биологическую активность имеет α -токоферол. Токоферолы обозначают греческими буквами: альфа (5,7,8-триметилтокол), бета (5,8-диметилтокол), гамма (7,8-диметилтокол) и дельта (8-метилтокол).



α -токоферол (5,7,8-триметилтокол)

51.3.1. Недостаточность

Проявления недостаточности витамина Е у лабораторных животных весьма разнообразны. Классическим проявлением у крыс является бесплодие. У самок крыс не утрачивается способность образовывать кажущуюся нормальной яйцеклетку; их матка и плацента не имеют дефектов. Однако вскоре после первой недели развития эмбрионы погибают, а затем рассасываются. Гибель эмбрионов можно предотвратить, если ввести витамин Е до 5-го или 6-го дня беременности. У самцов наиболее ранним наблюдаемым признаком недостаточности является неподвижность сперматозоидов; позднее происходит дегенерация зародышевого эпителия. Не наблюдается, однако, изменения наружных половых органов или

снижения половой силы; последняя может ослабевать при продолжительной недостаточности витамина Е.

У крыс при недостаточности витамина Е наблюдается также ряд других изменений: дегенерация эпителия почечных канальцев, депигментация передних зубов (резцов) и появление в депо липидов коричневого пигмента, если в состав рациона входят ненасыщенные липиды (например, тресковый жир). У крыс, находящихся на рационе с недостатком витамина Е и белка, развивается острый некроз печени, который можно предотвратить введением цистина, метионина, токоферола или селенита (разд. 49.2.6.8). Некроз печени развивается только в том случае, если рацион содержит значительные количества ненасыщенных липидов. Другим проявлением недостаточности витамина Е является гемолиз эритроцитов *in vitro* в присутствии пероксидов или производных аллоксана (например, диалуровой кислоты). У крыс с продолжительной недостаточностью витамина Е развивается мышечная дистрофия с явлениями прогрессирующего паралича задних конечностей, понижается содержание креатина в мышцах, возникает креатинурия и несколько снижается экскреция креатинина. Могут также развиваться явления недостаточности витамина А вследствие окислительной деструкции последнего из-за отсутствия в рационе витамина, обладающего антиоксидантными свойствами.

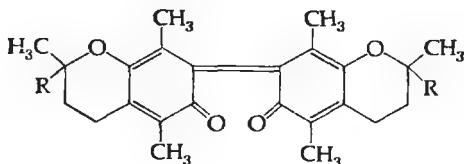
Более чувствительны (чем крысы) к недостатку витамина Е травоядные животные (например, кролик, морская свинка), даже если их рацион содержит относительно немного ненасыщенных липидов. У животных этих видов очень быстро развивается мышечная дистрофия, и через несколько недель они погибают. Подобная же картина наблюдается у телят, ягнят («заболевание белых мышц») и утят. У обезьян развивается гемолитическая анемия.

Описан случай недостаточности токоферола у взрослого человека. У женщины с хроническим ксантоматозным желчным циррозом и нарушением всасывания липидов в кишечнике содержание токоферола в сыворотке крови было снижено; у нее наблюдалась мышечная слабость, креатинурия и необычно сильный гемолиз эритроцитов в присутствии диалуровой кислоты. Эти признаки недостаточности витамина Е исчезли после введения α -токоферола. Повышенную чувствительность эритроцитов к диалуровой кислоте, снижающуюся после введения токоферола, наблюдали у преждевременно родившихся младенцев и у младенцев со стеаторреей. Сообщалось о признаках недостатка витамина Е при α - и β -липопротеидемиях. При β -липопротеидемии отмечены значительные изменения в плазматических мембранах клеток слизистой кишечника. Поскольку после введения витамина ультраструктура клетки становилась нормальной, было высказано предположение о том, что витамин играет важную роль в метаболизме мембран.

51.3.2. Метаболизм

Большинство проявлений недостаточности токоферола зависит, по-видимому, от прекращения осуществляемого витамином ингибирующего действия на аутоокисление ненасыщенных жирных кислот. Метиленовый синий, тиодифениламин и N,N-дифенил-*p*-фенилендиамин (DRPD) — вещества, участвующие в обратимых окислительно-восстановительных реакциях (структурно не сходные с токоферолом), предотвращают многие проявления недостаточности витамина Е у экспериментальных животных. Было показано, что DRPD способен заменять витамин Е у трех поколений крыс. Большое число различных соединений, структуры которых имеют некоторое сходство с токоферолом (кумарины, хроманы, фенолы, хиноны и др.), проявляют (некоторую) активность витамина Е; различные же формы убихинона (разд. 12.4), например гексагидро- CoQ_4 , по крайней мере не менее активны, чем α -токоферол. Неизвестно, коррелирует ли относительная биологическая активность этих соединений с их антиоксидантной активностью.

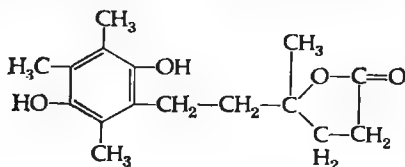
Печень богата не только витамином А, но содержит также значительное количество ди- α -токоферохинона.



Ткани животных с недостаточностью витамина Е, особенно сердечная и скелетная мышцы, более быстро потребляют кислород, чем ткани нормальных животных. α -Токоферол нелегко подвергается обратимому окислению. При химическом окислении образуются α -токоферолхинон и α -токоферолоксид; первый может быть восстановлен в α -токоферол; неизвестно, однако, происходят ли подобные превращения в биологических системах транспорта электронов. Увеличенное потребление кислорода мышцами животных при недостаточности витамина Е связано, по-видимому, с пероксидным окислением ненасыщенных жирных кислот. В других тканях, например в печени, это приводит к нарушению структуры митохондрий и снижению дыхания. Имеются данные о том, что пероксидное окисление ненасыщенных жирных кислот в эндоплазматическом ретикулуме мышечных клеток приводит к освобождению лизосомальных гидролаз, в результате развивается мышечная дистрофия. Все проявления недостаточности витамина Е представляют собой, по-видимому, вторичные явления, обусловленные отсут-

ствием торможения пероксидного окисления полиненасыщенных жирных кислот.

В организме человека происходит окисление как хроманового кольца, так и боковой цепи α -токоферола; изображенный ниже продукт экскретируется с желчью; предварительно он конъюгируется (по обеим гидроксильным группам) с двумя молекулами глюконовой кислоты, образуя диглюкозидуронат.

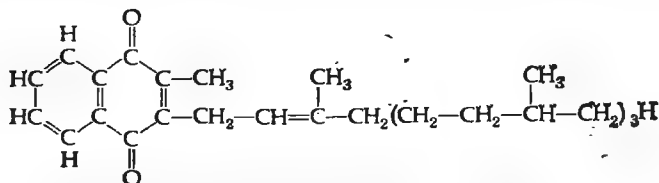


51.3.3. Потребность

Сообщения о наличии признаков недостаточности токоферола в случаях, когда нарушается всасывание липидов, являются единственными данными о том, что витамин Е необходим для человека. Учитывая универсальную потребность других видов животных в этом витамине, можно полагать, что токоферолы являются необходимыми компонентами диеты человека; их широкое распространение в большинстве случаев обеспечивает предотвращение проявлений недостаточности. Потребность в токофероле связана, по-видимому, с содержанием в диете полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее богатыми природными источниками токоферола являются растительные масла, например масло зародышей пшеничных зерен, рисовое масло, масло семян хлопчатника, а также липиды зеленых листьев. Рыбий жир не содержит токоферола.

51.4. Витамин К

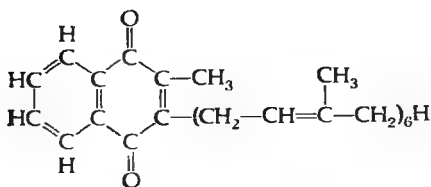
У кур, находящихся на синтетическом рационе, развивается геморрагическое состояние, характеризующееся замедленным свертыванием крови. Вещество, находящееся в различных пищевых продуктах, обладающее превентивным действием, было названо витамином К; оно было выделено из концентратов люцерны и



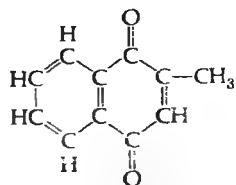
витамин К₁ (2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон)

рыбокостной муки в 1939 г. Препарат из люцерны получил название *витамин К₁*, а из рыбокостной муки — *К₂*.

Известен ряд аналогов витамина *К₂*; они отличаются только длиной боковой цепи; у соединения, выделенного из рыбокостной муки, боковая цепь содержит 30 углеродных атомов. Активностью витамина *К* обладают многие близкие по структуре соединения. Можно отметить, например, что 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион) имеет такую же активность (в расчете на моль), как и витамин *К₁*.



витамин *К₂* (30)
(2-метил-3-гексапиренил-1,4-нафтохинон)



менадион
(2-метил-1,4-нафтохинон)

Восстановленная форма менадиона, 2-метил-1,4-нафтогидрохинон, почти так же активна, как исходное соединение (при тестировании на курах). Азотистый аналог, 4-имино-2-метил-1-нафтохинон, в 3—4 раза эффективнее витамина *К₁* и является наиболее мощным известным соединением этой группы.

51.4.1. Недостаточность

При исключении витамина *К* из рациона у лабораторных животных-грызунов его недостаточность не наблюдается; это обусловлено образованием витамина кишечными бактериями, а не отсутствием потребности в нем. Если рост кишечной флоры подавлен сульфонидами, если животные содержатся в стерильных условиях или если предприняты меры, предупреждающие копрофагию, то у этих животных быстро появляются признаки недостаточности витамина *К*. У человека при стеаторрее, обусловленной закупоркой желчных путей, спру, поражением поджелудочной железы или другими причинами, которые затрудняют всасывание липидов, возникает недостаточность витамина *К*. Относительно небольшие повреждения, которые обычно не являются опасными, у животных с недостаточностью витамина *К* сопровождаются сильными кровотечениями, которые могут привести к шоку и гибели. Поскольку недостаточность витамина может быть следствием закупорки желчных путей, обычно перед операцией с целью удаления камней парентерально вводят витамин *К*.

Признаки недостаточности витамина *К* могут наблюдаться у новорожденных детей. Это проявляется в виде геморрагической

болезни новорожденных, которая длится только до тех пор, пока в кишечнике еще нет бактериальной флоры. Введение витамина К беременным женщинам перед родами снижает число случаев рассматриваемой болезни. Других проявлений недостаточности витамина К у человека (кроме нарушения свертывания крови) не отмечено. По-видимому, не требуется введения в рацион витамина К, если не нарушено всасывание липидов из кишечника. Общее количество необходимого витамина, поступающего с пищей и за счет кишечной флоры, неизвестно.

51.4.2. Метаболическая роль

Было установлено, что функциональной основой влияния витамина К на синтез в печени четырех зимогенов системы свертывания крови является образование остатков γ -карбоксиглутаминовой кислоты, необходимых для связывания Ca^{2+} (гл. 30). Такие остатки находятся также в небольшом белке из костной ткани (гл. 39). Учитывая широкое распространение витамина среди растений, животных и бактерий и роль Ca^{2+} во многих процессах, можно полагать, что процесс γ -карбоксилирования осуществляется у многих организмов.

В опытах с митохондриями клеток кур (либо с недостатком витамина К, либо получавших дикумарин, разд. 29.3.2); наблюдали разобщение окисления и фосфорилирования. Дикумарин вызывает разобщение в цепи транспорта электронов как на участке от NADH до цитохрома *c*, так и на участке от ферроцитохрома *c* до кислорода. В печени имеется флавопротенд, который катализирует восстановление менадиона под действием NADH.

После введения ^{14}C -менадиона в печени был обнаружен витамин K_1 (20). По-видимому, происходит удаление боковой цепи витамина K_2 и к кольцу присоединяется 20-углеродная боковая цепь витамина K_1 . Эту реакцию, вероятно, катализирует тот же фермент, который осуществляет присоединение боковой цепи к кольцевой структуре убихинона (разд. 23.2.11). Конечная судьба витамина К неизвестна, некоторое количество менадиона экстретируется в виде смеси моносulfата и диглюкозидуронида восстановленной формы, 2-метил-1,4-нафтогидрохинона.

51.5. Витамины: некоторые заключительные замечания

Не представляется вероятным, что с помощью классических методов, которые были использованы при обнаружении незаменимых факторов питания, будет обнаружен какой-либо новый фактор. Сохраняется, однако, возможность, что люди и животные

нуждаются в определенных еще неизвестных соединениях, которые либо поставляются кишечными бактериями, либо, возможно, переносятся от матери к плоду в количестве, достаточном для поддержания адекватного роста и здоровья в течение одного или более поколений. Эти предположения можно проиллюстрировать на примерах открытия витамина К, биотина, фолиевой кислоты и кобаламина. Незначительные потребности в кобаламине и биотине напоминают о том, что при использовании рационов, состоящих из природных продуктов, следует учитывать вероятность присутствия в них еще неизвестных факторов.

При рассмотрении имеющихся данных о метаболической роли различных пищевых факторов и патогенезе синдромов, возникающих при недостаточности соответствующих факторов, видно, что практически ни в одном случае наблюдаемый синдром недостаточности нельзя полностью объяснить на основе сведений о характере нарушений метаболизма. Так, например, основываясь на данных о функции пиридиннуклеотидов, нельзя объяснить «три Д», наблюдаемые при пеллагре (диаррея, дерматит, деменция). При цинге поражение мезенхимальных тканей может быть связано не только с нарушением образования коллагена из-за недостатка аскорбиновой кислоты; полиневрит при бери-бери нельзя объяснить на основе снижения пируватдегидрогеназной активности. Кожные проявления при недостатке многих витаминов отражают, по-видимому, нарушения определенных видов метаболических активностей, в осуществлении которых они участвуют, однако причинные взаимоотношения еще не выяснены. К числу наиболее полно охарактеризованных примеров взаимосвязи между известной функцией витамина и характером нарушений, возникающих при его недостатке, следует отнести участие витамина А в зрительном процессе и роль витамина К в образовании зимогенов ферментов системы свертывания крови.

Далее, нет оснований быть уверенными в том, что все возможные проявления недостатка известны для каждого из витаминов. Недостаток данного витамина, вызывая глубокое нарушение функции одного органа или одного типа клеток, может привести животное к гибели, прежде чем окажется возможным выяснить влияние недостатка на другие органы или типы клеток. В то же время данный витамин может быть одинаково необходимым для функции всех клеток. Так, например, кролики с недостаточностью витамина Е быстро погибают, при этом у них обнаруживают только мышечную дистрофию и патологию скелетных и сердечной мышц. В то же время у крыс при хронической недостаточности витамина Е наблюдаются поражения и ряда других органов. Недостаточность ниацина у собак, находящихся на кукурузном рационе, приводит к «черному языку». Тяжесть этого заболевания может быть

снижена, если вводить животным физиологический раствор; при этом развивается новый патологический синдром.

Животное погибает вследствие выключения жизненно важного процесса, который первым нарушается при недостатке витамина. Для того чтобы обнаружить другие процессы (реакции), которые зависят от рассматриваемого витамина, необходимо прежде всего найти такие пути воздействия, которые позволят продлить жизнь животного, компенсируя губительные первичные эффекты недостаточности. Прекрасной иллюстрацией успеха такого подхода является полная картина влияния недостаточности ретинола на сетчатку у крыс с недостаточностью витамина А, получающих ретиновую кислоту.

51.6. Неполноценное питание

Хотя достигнуты значительные успехи в изучении вопросов питания и имеющаяся информация позволяет правильно планировать его, неполноценное питание весьма широко распространено на земном шаре. Не вполне правильно представление, согласно которому причины неполноценного питания являются чисто экономическими; во многих случаях столь же важное значение имеет неосведомленность людей. Весьма часто встречаются бери-бери, квашиоркор и ксерофтальмия; менее часто наблюдаются тяжелый рахит, пеллагра и цинга.

При обследовании состояния питания людей в экономически слабо развитых районах часто обнаруживают крайне низкое потребление незаменимых пищевых факторов, которое, однако, не всегда приводит к заболеваниям. Объяснение этому дает одна из основных концепций питания — представление о *сбалансированной диете*. Известно, что в питании людей и при кормлении экспериментальных животных сбалансированная пищевая смесь (даже если *общее количество* ее ограничено) более предпочтительна, чем рацион, который адекватен по содержанию большинства компонентов, однако характеризуется значительным недостатком только *одного* питательного вещества. При недостаточном питании наблюдаются задержка роста, анемия, гипопроотеинемия, в то время как при несбалансированном питании возникают пеллагра, бери-бери, цинга и т. д. Известно также, что крысы, находящиеся на рационе, в котором полностью отсутствуют витамины комплекса В, способны выживать в течение неожиданно длительного периода времени, в то время как в условиях недостатка одного тиамина они погибают в течение нескольких недель.

Важное значение имеет также метаболическая адаптация. У людей, находящихся на малобелковой диете, со временем устанавливается азотистое равновесие, вероятно, благодаря снижению активности ферментов, деградирующих аминокислоты, и усилению

процессов использования резерва липидов. Хотя мозг взрослого человека использует в качестве источника энергии главным образом глюкозу, при продолжительном голодании в качестве такого источника выступает β -оксимасляная кислота.

Количественный и даже качественный состав сбалансированной пищевой смеси, обеспечивающий оптимальное состояние здоровья, может сильно отличаться у различных индивидуумов из-за наследственных особенностей. Например, детям, страдающим галактоземией, не следует давать продукты, содержащие лактозу; лица с фенилкетонурией должны принимать минимум фенилаланина; диабетики должны тщательно балансировать в диете содержание углеводов и липидов. Весьма вероятно, что этот перечень будет в будущем расширен.

При продолжительном лечении лекарственными препаратами могут индуцироваться состояния недостаточности определенных компонентов питания вследствие либо нарушения утилизации последних, либо нарушения нормального метаболизма печени. Например, при лечении туберкулеза изониазидом (гидразид изоникотиновой кислоты) повышается потребность в пиридоксине (разд. 50.5.3). В ряде сообщений указывается на возникновение состояния недостаточности фолиевой кислоты после лечения некоторыми противосудорожными препаратами.

Усовершенствованные методы лабораторной диагностики позволяют обнаружить ранние состояния недостаточности многих незаменимых компонентов пищи. Использование этих методов, особенно при массовых обследованиях, помогло улучшить состояние питания в большей части стран Запада и одновременно выявило огромные проблемы, связанные с недостаточным питанием людей, живущих в экваториальной зоне. Термин «неполноценное питание» не всегда адекватен при рассмотрении проблем питания населения США; в классическом смысле имеется в виду недостаток одного или более компонентов рациона. Однако значительное число людей страдают от тучности из-за *нерационального питания*. Установлено, что по крайней мере 15% населения США имеет избыточный вес (по сравнению с принятым стандартом) и что не менее чем у 6 млн. человек избыток веса носит патологический характер (т. е. вес больше чем на 20% превышает принятый стандарт, учитывающий рост и строение скелета). Если гиперхолестеринемия действительно имеет важное значения в патогенезе атеросклероза, то нерациональное питание приобретает ведущую роль среди причин смертности в США и Европе. Не следует, конечно, забывать и о «классическом» недостатке питания, однако истинные масштабы недостатка питания (в широком смысле) неизвестны.

Проведено сравнительно немного исследований с целью нахождения условий «оптимального питания», однако не установлены даже критерии оптимального питания. В экспериментах на жи-

вотных в качестве критерия обычно используют увеличение веса молодых крыс. Однако нет данных о том, что диета, обеспечивающая максимальный прирост веса в период детства и юности, оптимальна и для взрослого человека (т. е. обеспечивает продолжительную жизнь с хорошим состоянием здоровья). Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что при потреблении диеты, обеспечивающей лишь минимальные потребности в необходимых питательных веществах, продолжительность жизни увеличивается. Если эти сведения окажутся справедливыми, то придется пересмотреть рекомендации, приведенные в табл. 49.2.

ЛИТЕРАТУРА

Книги

- Babor B. M.*, ed., *Cobalamin: Biochemistry and Pathophysiology*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1975.
- Blakely R. L.*, *The Biochemistry of Folic Acid and Related Pteridines*, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1969.
- Burton B. T.*, *Human Nutrition*, 3d ed., McGraw-Hill Book Company, New York, 1976.
- DeLuca H. F.*, *Suttie J. W.*, eds., *The Fat-soluble Vitamins*, The University of Wisconsin Press, Madison, 1970.
- Florkin M.*, *Stotz E. H.*, eds., *Comprehensive Biochemistry*, vol. 21, *Metabolism of Vitamins and Trace Elements*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1971.
- Greenberg D. M.*, ed., *Metabolic Pathways*, 3d ed., vol. VII, chap. 1, Y. Abiko, *Metabolism of Coenzyme A*: chap. 2, M. A. Eisenberg, *Biotin*: chap. 3, I. G. Leder, *Thiamine, Biosynthesis and Function*, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Gubler C. J.*, *Fujitwara M.*, *Dreyfus P. M.*, eds., *Thiamine*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976.
- Isler O.*, *Gutmann H.*, *Solms U.*, eds., *Carotenoids*, Birkhäuser, Basel, 1971.
- Norman A. W.*, *Schaefer K.*, *Coburn J. W.*, *DeLuca H. F.*, *Fraser D.*, *Grigoleit H. G.*, *Herrath D. V.*, eds., *Vitamin D: Biochemical and Clinical Aspects Related to Calcium Metabolism*, Walter De Gruyter, New York, 1977.
- Olson R. E.*, ed., *Protein-Calorie Malnutrition*, Academic Press, Inc., New York, 1975.
- Prasad A. S.*, *Oberleas D.*, eds., *Trace Elements in Human Health and Disease*, vols. 1 and 2, Academic Press, Inc., New York, 1976.
- Sebrell W. H., Jr.*, *Harris R. S.*, eds., *The Vitamins*, 2d ed., vols. 1—5, Academic Press, Inc., New York, 1967—1972.
- Wolstenholme G. E. W.*, *O'Connor M.*, eds., *Thiamine Deficiency: Biochemical Lesions and Their Clinical Significance*, J. and A. Churchill Ltd., London, 1967.
- Wurtman R. J.*, *Wurtman J. J.*, eds., *Nutrition and the Brain*, vols. 1 and 2, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1977.

Обзорные статьи

- Best C. H.*, *Lucas C. C.*, *Choline: Chemistry and Significance as a Dietary Factor*, *Vitam. Horm.*, 1, 1—59, 1943.
- Burns J. J.*, *Ascorbic Acid*, pp. 394—411, in D. M. Greenberg, ed., *Metabolic Pathways*, 3d ed., vol. I, Academic Press, Inc., New York, 1967.
- Cotzias G. C.*, *Manganese in Health and Disease*, *Physiol. Rev.*, 38, 503—532, 1958.
- Cruickshank E. K.*, *Dietary Neuropathies*, *Vitam. Horm.*, 10, 2—46, 1952.
- Elvehjem C. A.*, *Nutritional Significance of the Intestinal Flora*, *Fed. Proc.*, 7, 409—418, 1948.

- Garry R. C., Wood H. O., Dietary Requirements in Human Pregnancy and Lactation, *Nutr. Abstr. Rev.*, **15**, 591—621, 1946.
- Goodwin T. W., Biosynthesis of Carotenoids and Plant Triterpenes, *Biochem. J.*, **123**, 293—329, 1971.
- Gopalan C., Jaya Rao K. S., Pellagra and Amino Acid Imbalance, *Vitam. Horm.*, **33**, 505—528, 1975.
- Hitchings G. H., Burchall J. J., Inhibition of Folate Biosynthesis and Function as Basis for Chemotherapy, *Adv. Enzymol.*, **27**, 417—468, 1965.
- Holman W. I. M., Distribution of Vitamins within the Tissues of Common Food-stuffs, *Nutr. Abstr. Rev.*, **26**, 277—304, 1956.
- Holt L. E., Jr., Snyderman S. E., Protein and Amino Acid Requirements of Infants and Children, *Nutr. Abstr. Rev.*, **35**, 1—12, 1965.
- Isler O., Wiss O., Chemistry and Biochemistry of the K Vitamins, *Vitam. Horm.*, **17**, 54—91, 1959.
- Keys A., The Caloric Requirement of Adult Man, *Nutr. Abstr. Rev.*, **19**, 1—21, 1949.
- Krehl W. A., Nutritional Factors and Skin Diseases, *Vitam. Horm.*, **20**, 121—140, 1960.
- Meiklejohn A. P., Physiology and Biochemistry of Ascorbic Acid, *Vitam. Horm.*, **11**, 62—96, 1953.
- Meites J., Nelson M. M., Effects of Hormonal Imbalances on Nutritional Requirements, *Vitam. Horm.*, **20**, 205—236, 1960.
- Mistry S. P., Dakshinamurti K., The Biochemistry of Biotin, *Vitam. Horm.*, **22**, 1—56, 1965.
- Morton R. A., Ubiquinones, Ubichromenols and Related Substances, *Vitam. Horm.*, **21**, 1—42, 1961.
- Nair P. P., Kayden H. G., eds., Vitamin E and Its Role in Cellular Metabolism, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **203**, 1—274, 1972.
- National Academy of Sciences, Recommended Dietary Allowances, 8th rev. ed., Washington, 1974.
- Nieman C., Klein Obbink H. J., Biochemistry and Pathology of Hypervitaminosis A, *Vitam. Horm.*, **12**, 69—101, 1954.
- Pett L. B., Vitamin Requirements of Human Beings, *Vitam. Horm.*, **13**, 214—238, 1955.
- Plaut G. W. E., Smith C. M., Atworth W. L., Biosynthesis of Water-soluble Vitamins, *Annu. Rev. Biochem.*, **43**, 899—922, 1974.
- Rose W. C., Amino Acid Requirements of Man, *Fed. Proc.*, **8**, 546—552, 1949.
- Sobel A. E., The Absorption and Transportation of Fat-soluble Vitamins, *Vitam. Horm.*, **10**, 47—68, 1952.
- Stadtman T. C., Vitamin B₁₂, *Science*, **171**, 859—867, 1971.
- Stenflo J., Sutti J. W., Vitamin K-Dependent Formation of γ -Carboxyglutamic Acid, *Annu. Rev. Biochem.*, **46**, 157—172, 1977.
- Stokstad E. L. R., Koch J., Folic Acid Metabolism, *Physiol. Rev.*, **47**, 83—116, 1967.
- Symposium of Vitamin B₆, *Vitam. Horm.*, **22**, 321—886, 1965.
- Threlfall D. R., The Biosynthesis of Vitamins E and K and Related Compounds, *Vitam. Horm.*, **29**, 153—200, 1971.
- Wasserman R. H., Taylor A. N., Metabolic Roles of Fat-soluble Vitamins D, E, and K, *Annu. Rev. Biochem.*, **41**, 179—202, 1972.
- Waterlow J. C., Alleyne G. A. O., Protein Malnutrition in Children: Advances in Knowledge in the Last Ten Years, *Adv. Protein Chem.*, **25**, 117—241, 1971.
- Yudkin W. H., Thiaminase, the Chastek-paralysis Factor, *Physiol. Rev.*, **29**, 389—402, 1949.

Номенклатура

- J. Biol. Chem.*, **241**, 2987, 1966; **245**, 4229, 1970 (vitamins, coenzymes).
J. Biol. Chem., **247**, 2633, 1972 (carotenoids).
Nutr. Abstr. Rev., **40**, 395, 1970 (vitamins).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абеталипопротеидемия** 809, 813
Абсолютная субстратная специфичность 282
Абсорбтивная липемия 737
Авидин 1595, 1742
АВО-система 1281, 1285
Агамматлобулинемия 1118, 1165, 1657
Агаптоглобулинемия 1164
Агарозы
 как носители для гель-фильтрации 158
 реакция с бромцианом 159 и сл.
 связывание гексаноламинных производных UDP и N-ацетилглюкозамина 161
Агглютинины 1195
Агликон 48
Агматин 958
 образование 931
Агматин-уреогидролаза 931
Аддисона болезнь 645, 1329, 1621, 1680 и сл.
Аденилатдеаминаза 1419
 в метаболизме мозга 1462
 ингибирование 653
Аденилаткиназа 1418 и сл.
 в митохондриях 421
Аденилатциклаза 347, 826, 1354, 1447, 1539, 1605 и сл.
 активация адреналином 624, 630, 632
 в сегментах палочек 1526
 — синтезе мелатонина 1671
 — составе ретикулула 1413
 действие вазопрессина 1667
 — глюкагона 1646
 — паратгормона 1509, 1568 и сл.
 — пролактина 1689
 — соматотропина 1694
 — тиреоидных гормонов 1552
 — TSH 1549, 1677
 и АСТН 1680—1683
 — дофамин 1445
 — регуляция секреции инсулина 1636 и сл.
 — синтез кортикостероидов 1611
 ингибирование 1450
Аденилилкиназа 851
Аденилилсульфат, образование 851
Аденилирование, определение 839
Аденилсукциназа 973, 975
Аденилсукцинат 974, 978, 1419
Аденин (6-аминопурин) 209, 994, 1463
 антиметаболит 268
 в биосинтезе пуриновых нуклеотидов 978
 — ДНК 216—221
 — — образование комплементарных пар 1003, 1006
 катаболизм 992—994
 образование 932, 945 и сл.
Адениндеаминаза в катаболизме пуринов 992
Адениннуклеотидтранслоказа, роль в фотосинтезе 685
Аденинфосфорибозилтрансфераза 976, 1399
Аденовирус, нуклеиновая кислота 1128
Аденогипофиз 1533, 1536, 1544, 1589
S-Аденозилгомоцистеин 894
 в метаболизме метионина 945
S-Аденозилметионин 351, 789, 893, 1555
 в метаболизме метионина 945 и сл.
 — — эстрогенов 1589
 как метилврущающий агент 915—917
 при биосинтезе адреналина 1603 и сл.
 — — витамина В₁₂ 1749
 — — жирных кислот 762
 — — мелатонина 1671
 — — ниацина 1733
 — — спермина 931 и сл.
 — — холина 775

- — эргостерина 804
- модификации и рестрикции ДНК 1021—1024
- образовании карнитина 917
- — фосфатидилхолина 785
- свободная энергия гидролиза 349
- S-Аденозил-L-метионин 1740
- S-Аденозилметионин-алкилтрансфераза 946
- S-Аденозилметионин-декарбоксилаза 931
- S-Аденозил-2-оксо-4-метилтиомасляная кислота 1740
- Аденозилпирофосфорилрибоза 471
- Адеозин (9 β -D-рибофуранозиладенин) 210, 234, 994
- Аденозиндезаминаза 1286
 - повышенное образование при гемолитической анемии 1121
- Аденозиндифосфат (ADP) 212, 554 и сл., 571, 573, 584, 586, 588—590, 1129, 1407 и сл., 1417—1421, 1458
 - в биосинтезе аминокислот 843
 - — нуклеотидов 969, 971, 973, 978
 - — холестерина 800 и сл.
 - гликолизе 557—560, 562, 564 и сл., 571, 573, 578—581
 - — регуляция 594, 596, 599
 - метаболизме аминокислот 895, 897
 - — треонина 947
 - процессе фиксации азота 837
 - фотосинтезе 685, 691, 693, 697, 721, 723, 725
 - цикле лимонной кислоты 413—416
 - восстановление 983 и сл.
 - и бактериальные цитохромы 494
 - и митохондриальная АТРаза 446—449
 - перенос фосфатной группы 408
 - репликация ДНК 1015
 - синтез АТР 328, 439
- при образовании гликогена 631
 - — флавиномононуклеотида 988
 - — фосфоенолпирувата 584 и сл.
 - окислительном фосфорилировании 441, 444, 446
 - транслокации ионов 443 и сл.
- Аденозиндифосфатглюкоза (ADPглюкоза) 614
 - в фотосинтезе 689, 696—698
- Аденозиндифосфатглюкопирофосфорилаза 725
- Аденозиндифосфатные эфиры 651
- ADP-АТР-транслоказа 421, 423 и сл.
- Аденозиндифосфорибоза 989, 1732
- Аденозин-5'-монофосфат (AMP) 212, 994, 1421, 1458, 1463
 - в гликолизе 560, 564 и сл., 594—597, 599
 - метаболизме аминокислот 866 и сл., 901
 - — гликогена 621—623, 636
 - — липидов 770
 - — треонина 947
 - процессе репликации ДНК 1016 и сл.
 - — трансляции 1043—1045
 - синтезе аминокислот 843
 - — пиридиннуклеотидов 988 и сл.
 - фотосинтезе 693, 697—699, 725
 - цикле лимонной кислоты 414 и сл.
 - дезаминирование 992 и сл.
 - и фиксации азота 839 и сл.
 - метаболизм 367
 - образование 400, 1418 и сл.
 - при окислительном фосфорилировании 444
 - расщепление кишечной фосфатазой 992
- Аденозинтрифосфат (АТР) 16, 212, 328, 439, 646, 1023, 1113, 1286, 1299, 1405—1413, 1417, 1421, 1423, 1458 и сл., 1516, 1525, 1603
 - активный транспорт АТРазой 377—379
 - в микротрубочках 384
 - метаболизме аминокислот 891
 - — — у млекопитающих 891, 895—898, 901, 904
 - — — растений и микроорганизмов 843, 847—849, 853—855, 868
 - — гликогена 635 и сл.
 - — — в скелетной мышце 617, 621—625, 630 и сл.
 - — лизина 956
 - — треонина 947
 - — углеводов 550—555
 - — у растений и микроорганизмов 609 и сл.
 - — этанола 781
 - процессе активного транспорта 362, 376—379
 - — аминокислотирования тРНК 1043 и сл.
 - — всасывания аминокислот в кишечнике 876 и сл.
 - — глюконеогенеза 588—591
 - — регуляции метаболизма 365
 - — — липидов 770—772
 - — репликации ДНК 1015—1017

- фиксации аммиака 837—841
- фотосинтеза 683—685, 688—694, 696, 701
- — у бактерий 710—714
- — — растений 714—716, 721—727
- элонгации полипептидной цепи 1051
- синтезе амидов и олигопептидов 908—912
- — жирных кислот 755 и сл., 761
- нуклеотидных коферментов 987—991
- пуриновых и пиримидиновых нуклеозидов 969, 976—978, 981, 987
- — РНК 1067, 1070
- — холестерина 799—801
- цикле лимонной кислоты 401, 413—416
- выход 577—582
- гидролиз 345—352, 909 и сл., 1129 и восстановление сульфата 499
- действие прогестерона 1596
- калоригенное действие тиреоидных гормонов 1553 и сл.
- метаболизм фосфата 1502
- метилглюкоаль 608
- обратный поток электронов 442
- поступление глюкозы в клетку 548 и сл.
- синтез сАМР 347
- фосфоглюконатный окислительный путь 599, 607
- мышечная потребность 617
- образование 328, 541, 550, 571, 747 и сл.
- и запасание свободной энергии 394 и сл., 398
- — перенос электронов 426 и сл.
- — флавопротеиды 486
- — цитохромы 488, 494, 496 и сл.
- у бактерий 501
- понижение содержания при гемолитической анемии 1121
- при биосинтезе биотина 1740
- взаимопревращении гексоз 649, 652 и сл., 655
- гликолизе 557, 560 и сл., 564, 574, 593—599
- катаракте 1517
- накоплении иода в щитовидной железе 1546
- образовании глицерол-3-фосфата 767
- — дезоксирибонуклеотидов 884
- — фосфатидилинозитидов 788
- окислении жирных кислот 743 и сл.
- передаче нервного импульса 1429—1431, 1437, 1442, 1444
- транслокации ионов 443
- фиксации азота 834 и сл.
- Аденозинтрифосфатаза (АТРаза) 1352, 1405, 1409—1411, 1422, 1429, 1432 и сл., 1554
- в мембране эритроцитов 1276—1278
- почках 1387
- процессах активного транспорта 371—379
- митохондриальная 421, 447—449
- при передаче нервного импульса 1439
- угнетение токсинами 1426
- АТР-синтаза 1110
- АТР-сульфурилаза 851
- АТР-фосфорибозилтрансфераза 866—868
- АТР-цитрат-лиаза 586 и сл., 591 и сл.
- Аденозин-3',5'-цикломонофосфат (сАМР) 1344, 1354, 1526, 1584, 1606, 1611, 1671, 1682, 1689, 1691, 1695, 1699
- гидролиз 1456
- и действие вазопрессина 1667 и сл.
- — глюкагона 1645—1647
- кальцитонин 1510, 1572
- механизм действия гормонов 1539
- регуляция секреции инсулина 1636, 1639—1641
- как медиатор действия секретина 1357
- образование 1375, 1549
- при передаче нервных импульсов 1444 и сл., 1450
- Аденозин-3',5'-цикломонофосфат-зависимая киназа 1409, 1413
- Аденозин-3',5'-циклофосфат 233, 365 и сл., 598, 624 и сл., 639
- в гликолизе 560
- синтезе гликогена 629 и сл., 633—635
- — жирных кислот 756
- влияние на скорость синтеза тирозинаминотрансферазы 883
- и плазматическая мембрана 370
- простагландины 826—828, 831
- регуляция клеточного метаболизма 364—368
- регуляция инициации транскрипции 1083—1085
- метаболизма липидов 773
- синтез 347, 349
- Аденома 1536, 1636
- Адреналин (эпинефрин) 645, 1600, 1619
- активация аденилатциклазы 624

- образования сАМР 639
- биосинтез предшественника 928
- влияние на метаболизм липидов 773
- в метаболизме гликогена 633 и сл., 638
- действие 1605—1608
- как нейромедиатор 1442
- метаболизм 1603—1605
- образование 1601—1603
- переметилирование 916
- при свертывании крови 1178
- Адреналовый вирулизм 1628
- β -Адреноблокаторы 1443
- Адренодоксин 473, 480, 484, 515, 1611
- Адренодоксинредуктаза 515
- Адренокортикотропин (АСТН; кортикотропин) 514, 1533, 1663, 1671, 1678—1683
- влияние на мобилизацию липидов 773
- и гипертония 1388
- при синтезе CoA 1739
- регуляция секреции кортикостероидов 1612
- секреция 1537, 1625, 1659
- усиление гликонеогенеза 1642
- липолиза 645 и сл.
- эволюция 1108
- Адреностерон 1576
- андрогенная активность 1580
- Адсорбционная хроматография 145, 148
- Азасерин (О-диазоацетил-L-серин) 970
- ингибирование синтеза пуриновых нуклеотидов 976, 979, 988, 991
- Азелаиновая кислота 61
- при биосинтезе биотина 1741
- Азелаил-CoA 1741
- Азот
- баланс 902—904
- поддержание 1709—1712
- метаболизм 1533, 1582
- оксиды 1338
- экскреция 1642, 1667
- Акантоцитоз 1118
- Акаталазия 1118
- Аконитаза 421
- Акоитат 423
- Акридиновые красители. мутагенные свойства 1062
- Акрил-л-CoA 925
- Акродиния 1736 и сл.
- Акромегалия 1690, 1695
- Аксонема 1422
- Активаторы 246
- Активный транспорт 362, 376—379, 452, 1515
- Актин 1278, 1338, 1400, 1402, 1404, 1406—1410, 1414, 1437
- в мозговом веществе надпочечников 1603
- тканях помимо мышечной 1415 и сл.
- G-Актин 1406 и сл., 1412, 1415
- F-Актин 1406 и сл., 1409, 1415 и сл.
- α -Актинин 1416
- β -Актинин 1416
- Актиномицеты 1749
- Актиномицеты D 1354, 1769
- ингибирование транскрипции 1064, 1068
- Актолизин 1191, 1279
- D-Аланил-D-аланин, синтез 675
- D-Аланил-D-аланинкарбоксипептидаза 678
- Аланилглицилтирозилглутаминовая кислота 120
- Аланилглицин, свободная энергия гидролиза 349
- L-Аланилглицин, гидролиз 283
- β -Аланил-N³-метилгистидин 1448
- L-Аланил-L-лейцин, гидролиз 283
- Аланин 104, 108, 190, 840, 879, 935, 1039, 1074 и сл.
- в метаболизме триптофана 963
- плазме крови 1159
- процессе гликолиза 561, 574, 594
- фотосинтеза 689, 693
- результате реакции переаминирования 846
- составе ресина 1481
- — коллагена, эластина, белка эмали 1470
- — тейхоевых кислот 573
- метаболизм 885, 935
- образование 620, 942
- содержание в белках 169
- D-Аланин 675
- стереохимия 110
- L-Аланин 675
- как субстрат химотрипсина 298
- стереохимия 110
- β -Аланин 925, 998 и сл.
- в метаболизме пантотеновой кислоты 1738
- L-Аланинамид 283
- β -Аланинамид 283
- Аланинаминотрансфераза 882
- L-Аланилфосфатидилглицерин 71
- Алифатическое воска 76
- Алкалоз 1324 и сл., 1328, 1331 и сл., 1327 и сл., 1380
- гипохлоремический 1327
- дыхательный 1326, 1328, 1331 и сл., 1380
- и pH мочи 1392

- — фосфата 1382, 1392
- экскреция NH_4^+ 1393
- метаболический 1327 и сл., 1331 и сл., 1380
- при потерях калия 1334
- Алкаптонурия 953, 1000, 1117 и сл., 1398
- 1-Алкенил-2-ацилфосфатидэтанолламин 790
- 1-Алкил-2-ацилглицерин 790
- 1-Алкил-2-ацилглицерофосфат 788—790
- 1-Алкил-2-ацилфосфатидилхолин 69
- 1-Алкил-2-ацилфосфатидилэтанолламин 790
- О-Алкилглицерилфосфат 788—790
- О-Алкилдиксиацетонфосфат 788
- 1-Алкилдиксиацетонфосфат 790
- Алкалирующие агенты, мутагенные свойства 1062
- Алкиловые эфиры глицерина 66
- Алкилцитенил-лиаза 855
- Алкоголизм
 - и синдром Вернике 1726
 - экскреция порфирина 1292
- Алкогольдегидрогеназа 468—470, 577, 1522
 - в метаболизме этанола 781
 - количество субъединиц 171
- Аллантоин 997 и сл.
 - в катаболизме пуринов 992 и сл.
- Аллантоиназа 997 и сл.
- Аллантоиновая кислота 997
- Аллергия, влияние кортикостероидов 1622 и сл.
- Аллизин 1477
- D-Аллоза 26
- Аллокортол 1614
- Аллокортолон 1614
- Аллоксан (2,4,5,6-тетраоксипиримидин) 208, 565, 1497
- Аллоксантин (4,6-диоксипиразол[3,4-d]пиримидин) 996
- Аллотонказа 997 и сл.
- Аллопуринол (4-оксипиразол[3,4-d]пиримидин) 995 и сл.
- Алlostерическая активация 269
- Алlostерические ферменты 268—277
 - R-состояние 276
 - центры 269
- Алlostерический эффект
 - гетеротропный 269
 - гомотропный 269
- Алlostерическое ингибирование 269
- Аллофиокцианин 706 и сл.
- Альбинизм 953, 1000, 1117 и сл.
- Альбумин 100, 1338 и сл.
 - в водянистой влаге 1346
- молоко 1369
- моче 1372, 1379
- спинномозговой жидкости 1347
- связывание с кальцием 1501
- транспорт альдостерона 1162, 1612
- жирных кислот 739
- тироксина 1551
- Альбуминурия 1339, 1397
- Альгиновые (полиманноурановые) кислоты 670
- Альдаровые кислоты 37
- ω -Альдегидокислоты 461
- Альдегидоксидаза 928
 - в метаболизме этанола 781
 - восстановление 504
- Альдегиддегидрогеназа NAD-зависимая 611
- Альдегидоксидаза печени 611
- Альдегиды 461
 - восстановление 498
 - образование 118 и сл.
 - субстраты флавопротеидов 473
- Альдозоредуктаза 1584
- Альдозы
 - определение 25
 - превращение в кетозы 648—650
 - циклические формулы 28—33
- D-Альдозы 26
- Альдолаза 560, 565—567, 588, 606
 - в фотосинтезе 688
 - конформация 1035
- Альдолазная реакция 565—567
- Альдолазы 297
 - ковалентный катализ 295—297
- Альдоновые кислоты 37
- Альдопиранозы 31
 - и секреция соматостатина 1691
 - синтез норадреналина 1443, 1602 и сл.
 - как нейромедиатор 1442, 1445 и сл.
- Дофамин- β -гидроксилаза 1443, 1602 и сл.
- Дофамин- β -монооксигеназа 508—510
- ДОФА-хинон (3,4-диоксифенилаланин-хинон) 953 и сл.
- Альдостерон 1535, 1609, 1626—1628, 1683
 - активность 1629
 - дефект синтеза 1119
 - и гиперкалиемия 1333 и сл.
 - почечные экскреторные механизмы 1375, 1377, 1379
 - метаболизм 1614
 - механизм действия 1624
 - регуляция осмотического давления 1308

- роль в организме 1615, 1620
 секрция при отеке 1339
 — регуляция 1611 и сл.
 синтез 1609—1611
 стимуляция выделения 1388
 транспорт 1162, 1612
- Альдостеронизм** первичный 1628
- Альдотриоза** 25
- Альдофуранозы** 31
- D-Альтроза** 26
- α -Аманитин**, ингибирование РНК-полимеразы 1070
- Аменоррея** 1683
- Аметоптерин** (метатрексат) 991
- Амиды** 55
 синтез 908
 содержание в белке 169
- ω -Амидазы** 882
- Амилаза** 11, 260
 секрция 1606
- α -Амилаза** см. α -1,4-Глюкан-4-глюкано-гидролаза
- Аминитрит** 1254
 и метгемоглобинемия 1287
- Амило-1,6-глюкозидаза** 640
- Амилоза** 49, 614
- Амилопектин**
 как резерв энергии 613 и сл.
 переваривание 544
 синтез 628
 точка ветвления 50
- Амило-(1,4→1,6)-трансглюкозилаза** 628 и сл., 640
- α -Аминоадипат**, образование 862
- Аминоадипатный** путь синтеза лизина 861 и сл.
- α -Аминоадипил- δ -полуальдегид** 861, 955
- α -Аминоадипил- ϵ -полуальдегид** в метаболизме лизина 955 и сл.
- α -Аминоадипиновая кислота** 861
 в метаболизме лизина 955 и сл.
- α -Аминоакриловая кислота** 965
- Аминоацетон** 947
- Аминоацил-тРНК** 1047—1054, 1552
 изменение скорости переноса на рибосомы 1091
- Аминоацил-тРНК-синтетаза** 1043—1045
- π -Аминобензойная кислота** 267 и сл., 1743—1745
- γ -Аминобутирилгистидин** (гомокарнозин) образование 909
- 2-Амино-4-бутиролактон** в метаболизме метионина 945 и сл.
- δ -Аминовалериамид** 513, 957
- δ -Аминовалериановая кислота** 957
- π -Аминогиппуровая кислота** (ПАГ) 1360, 1374
- транспорт в каналах 1386 и сл.
- Аминогруппа** как блокируемая группа в пептидном синтезе 121
- α -Аминогруппа**, значение pK 138
- ϵ -Аминогруппа**, значение pK 138
- 5-Амино-2,6-диокси-4-(1'-D-рибителимино)пиримидин** 1728 и сл.
- β -Аминоизомасляная кислота** 998 и сл.
 в метаболизме валина 948 и сл.
- Аминоимидазолкарбоксиламид**, выделение 974
- 5-Аминоимидазол-4-карбоксамид** 1745
- 5-Аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид** 866, 868, 974, 1289
- 5-Аминоимидазол-4-карбоновой кислоты рибонуклеотид** 973
- 5-Аминоимидазолрибонуклеотид** 972 и сл., 1724
- Аминоимидазолсинтетаза** 972
- 5-Аминоимидазол-4-N-сукцинкарбоксиамида рибонуклеотид** 973, 975
- α -Амино- β -карбоксимуконил- δ -полуальдегид** в метаболизме триптофана 922 и сл.
- Аминокислоты** 13 и сл., 95, 101—124
 активация и присоединение к тРНК 1043—1045
 ароматические, декарбоксилирование 925—930
 в моче 1384
 — плазме крови 1159, 1381
 — реакции антиген — антитело 1206 и сл.
 — хитотрипсин 301
 заменимые 879 и сл.
 — образование в ходе метаболизма 884—894
 замены 23
 замещения 1076—1079
 и механизм действия гемоглобина 1241
 как предшественники пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов 969
 — электролиты 115—118
 кодирование 1039, 1057
 количественность генетической карте 1074—1076
 метаболизм 908—933
 — в мозге 1459—1462
 — и переамидирование 914 и сл.
 — — переметилирование 915—918
 — — синтез порфиринов 918 и сл.
 — при биосинтезе полиамидов 930—933
 — — декарбоксилировании 924—930
 — у млекопитающих 870—907

- — — амидов и олигопептидов 908—914
- — — всасывание из кишечника 875—879
- — — и метаболизм аммиака 895—900
- — — синтез мочевины 900—932, 907
- — — образование заменимых аминокислот 884—894
- — — общие аспекты 902—907
- — — переваривание белков 872—875
- модификация 1036—1038
- незаменимые 879 и сл.
- номенклатура 120 и сл.
- основные 101—109
- последовательность 166—169, 1095
- аденокортикотропина 1679
- антител 1209
- брадикинина 1389
- бычьего глюкогона 1649
- вазопрессина 1663
- вазотоцина 1663
- генетический контроль 1039 и сл.
- гормонов желудочного тракта 1352 и сл.
- и первичная структура 166—177
- — прогалавн 1054 и сл.
- кальцитонина 1570
- β -липотропина 1697
- α - и β -MSH 1664
- нейрогипофизарных гормонов 1108
- окситоцина 1663
- определение 177—185
- панкреатической рибонуклеазы 307
- паратгормонов 1564
- тимозина α_1 1657
- функциональных белков 1100 и сл.
- α -химотрипсина 301
- цепей гемоглобина 1229
- цитохромов *c* 1059, 1098
- синтез пептидов 121—124
- стереохимия 109 и сл.
- торможение транспорта кортико-стероидами 1625
- трансформация 1736
- химические свойства 118—120
- хроматографический анализ 154 и сл.
- D-Аминокислоты, субстраты флавопротеинов 473
- L-Аминокислоты, субстраты флавопротеинов 473
- β -Аминокислоты, образование 998 и сл.
- ω -Аминокислоты, транспорт в мозге 1460
- α -Амино- β -кетoadипиновая кислота 919
- 2-Амино-3-кетобутират в метаболизме треонина 947
- α -Амино- ϵ -кетопимелиновая кислота в метаболизме лизина 860
- образование 859
- δ -Аминолевулинат-дегидратаза 919, 921 и сл.
- δ -Аминолевулинат-синтетаза 919 и сл., 1120
- в эритроцитах 1291
- δ -Аминолевулиновая кислота 919 и сл., 961, 1292
- α -Аминомасляная кислота 1516
- в плазме крови 1159
- γ -Аминомасляная кислота (ГАМК) 909, 917, 924, 1426, 1737
- в метаболизме аргинина 958
- как нейромедиатор 1446
- метаболизм 1460 и сл.
- α -Аминомуконил- δ -полуальдегид в метаболизме триптофана 963
- α -Аминомуконная кислота в метаболизме триптофана 963
- Аминомутаза 957
- 2-Амино-4-окси-6-оксиметилдигидроптеридин 1744
- 4-Аминооксиметилпиримидин 1724
- 4-Амино-5-оксиметил-2-метилпиримидин 1724—1726
- 2-Амино-4-окси-6-метилптеридин 1743
- Аминопептидазы 874
- в кишечнике 1359
- D-1-Амино-2-пропанол 1749
- β -Аминопропионитрил 1480
- Аминоптерин (4-аминоптероилглутаминовая кислота) 268, 991, 1745 и сл.
- Аминосахара 39—41
- образование 658
- L-5-Амино-1-(*n*-толуолсульфонил)амидопентилхлорметилкетон 293 и сл.
- Аминотрансферазы 418, 845, 881
- Аминоуроновые кислоты, компоненты полисахаридов 48
- O-Аминофенол в метаболизме триптофана 963
- S-Аминоэтилцистеин 180
- Амфитал, влияние на процесс переноса электронов 430, 486
- Аммиак 110
- в катаболизме пуринов 992 и сл.
- метаболизме лизина 958
- — метионина 854, 945—947
- — мозга 1462
- — триптофана 965

- моче 1384, 1391 и сл.
- процессе переаминирования 882 и сл.
- синтезе аминокислот 847
- — у растений и микроорганизмов 850
- — глутамина 908
- фотофосфорилировании 722
- как конечный экскретируемый продукт метаболизма 997
- предшественник нуклеотидов 968
- субстрат карбамоилфосфатсинтазы 979
- метаболизм 895, 900, 903
- образование 118, 1322 и сл., 1398
- из аспарагина 937 и сл.
- — глицина 938 и сл.
- — глутамина 937
- при иодировании тирозина 1548
- сокращении мышц 1419
- перенос через митохондриальную мембрану 422
- фиксация 502, 837—842, 896 и сл.
- Аммоний-ион 1321, 1620
- в моче 1373, 1386, 1391, 1393
- экскреция 1381, 1568
- Аммонийно-магниевый фосфат 1390
- Амниотическая жидкость 22
- Амфилилы 35, 86—92
- Амфотерные овойства белков 137 и сл.
- Анальбуминемия 1118, 1164, 1169
- Анаплероз 582—587
- Анафилактический шок 1623
- Анафилатоксин, инаktivация 1214 и сл.
- Анаэробные бактерии
- содержание ферредоксина 481 и сл.
- флаводоксинов 477
- флавопротеидов 473
- Ангиотензин
- рецептор 1667
- I 1387 и сл.
- II 1388 и сл.
- Ангиотензиноген 1387
- Ангиотензин-1-превращающий фермент 1388
- Андерсена болезнь 640
- Андроген-связывающий белок 1689
- Андрогены 84, 1575—1589, 1626, 1693
- аналоги 1584 и сл.
- биосинтез 1576—1579
- влияние на секрецию гонадотропинов 1685
- метаболизм 1576—1579
- превращение в эстрогены 1588
- связывание 1689
- 4-Андростен-3,17-дион 1576, 1578 и сл., 1587
- андрогенная активность 1580
- метаболизм 1594
- Андростерон (3 α -окси-5 α -андростан-17-он), андрогенная активность 1580 и сл.
- 5 α -Андростерон 1579
- 5 β -Андростерон 1579
- Анемия 1285, 1293, 1616, 1713, 1778
- возникновение при отсутствии глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы 601
- гемолитическая 1174, 1261, 1289—1292
- и протениурия 1397
- фетальный гемоглобин 1252
- мегалобластическая 982, 1746
- микроцитарная 1116
- обусловленная разрушением эритроцитов 1286
- пернициозная 1286, 1398
- пищевого происхождения 1285
- при недостаточности аскорбиновой кислоты 1757
- — меди 1719
- — пиридоксина 1737
- — холина 1755
- серповидноклеточная 23, 1165, 1222, 1257, 1269
- Фанкопи 1020
- Анизотропные (А-)диски мышечных волокон 1403
- Анилин 1287
- Аниониты 152
- Анионы
- в жидкостях организма 1307
- моче 1392
- Аномерный атом углерода 30
- реакции 41, 46
- Аномеры 30
- Анорексия 1617, 1757
- Ансерин (β -аланил-N'-метилгистидин) в мозге 1448
- синтез 909
- переметилирование 916
- Антибиотики 267
- Антигемофильный фактор (АНФ) 1182
- Антиген
- А 1281—1285
- В 1281—1284
- Н 1281
- Антигены 1195, 1280—1285
- взаимодействия с антителами 1206
- гистосовместимости 1174
- Антикоагулянты 1191 и сл.
- Антиметаболиты 266—268
- Антимицин А, влияние на процесс переноса электронов 430, 487, 495, 722

- Антипорт 376, 422
 Антитела 1165, 1195—1217 *см. также*
 Иммуноглобулины
 вируса гриппа 1142
 в молозиве 1370
 гетерогенность 1209 и сл.
 действие паратормона 1568
 и фагоцитоз 1298
 к миозину 1415
 — никотиновому рецептору 1439
 — фактору роста нервов 1456
 новорожденных 1210 и сл.
 образование 1299
 реакция с антигеном 1206 и сл.
 синтез 1207—1209
 α-Антитрипсин 1121, 1164, 1170, 1192
 Антоцианы 48
 Автранилатсинтаза 864—866
 Анраниловая кислота
 в метаболизме триптофана 865,
 961—963
 — синтезе фенилаланина 862 и сл.
 синтез 863
 Антрон 43
 Анурия 1390
 Аорта
 кролика 830
 обызвестление 1511
 Апаин 1426, 1447
 Аппия, вызванная лекарствами 1118
 Апогемоглобин, образование 924
 Апомиоглобин, образование 924
 Апопротеиды крови 737 и сл.
 Апофермент 246
 Апоферритин 1295
 Арабиноза 1396
 в составе гемицеллюлоз 670
 скорость всасывания в кишечнике
 545
 D-Арабиноза 26
 реакции по аномерному атому угле-
 рода 41
 L-Арабиноза в составе полисахаридов
 48
 D-Арабинозиламин 41
 α-L-Арабинофураноза 36
 β-D-Арабинофураноза 31 и сл.
 Арахидоновая кислота (5,8,11,14-эйкоз-
 антетраеновая) 58, 60, 765, 1622, 1689,
 1714
 как первичный источник простаглан-
 динов 767, 819—822
 образование из линолевой кислоты
 766
 — под действием фосфолипазы А
 791
 Арахидоновая кислота 56
 Аргиназа 900 и сл., 1118, 1461
 в печени уреотелических организмов
 997 и сл.
 оптимум pH действия 260
 Аргинин 102, 231, 879, 935, 1037, 1448,
 1663
 в коллагене, эластине и белке эмали
 1470
 — моче 1398
 — плазме крови 1159
 — синтезе креатина 914
 — составе гликоген-фосфорилазы
 622
 — ферментативных реакциях 260
 влияние на формирование нативной
 конформации 196
 гидролиз 179—181, 900 и сл.
 — трипсином 179
 декарбоксилирование 931
 замена в белках 1098 и сл.
 значение рК 138
 и механизм действия гемоглобина
 1241, 1243
 — секрция глюкагона 1645
 — — инсулина 1637
 — — соматотропина 1691
 как незаменимая аминокислота 879,
 1704
 метаболизм 958
 модификация 1037
 недостаточность 1712
 обнаружение (реакция Сакагучи)
 119
 окисление 513
 отщепление карбоксипептидазами А
 и В 177
 потребность организма 1709
 при протеолизе 874
 — транскрипции РНК 1074—1076
 протонирование 106
 реакция с циклогександиолом 181
 синтез 844, 849, 868, 900
 содержание в белках 169
 L-Аргинин 282
 и секрция инсулина 1637
 L-Аргининамид, α-N-бензоилпроизводное,
 характеризующее специфичность трип-
 сина 282
 Аргинин-вазопрессин 1668 и сл.
 Аргинин-вазотонин 1671, 1685
 Аргининемия 1118
 Аргининдекарбоксилаза 931
 Аргининосукциназа 900, 1118
 Аргининосукцинат-синтетаза 899, 1118
 Аргининопятая ацидурия 901 и сл.,
 1118

- Аргининоянтарная кислота 899 и сл., 902
- Арилсульфатаза А (сульфатидатсульфатаза) 1119
- Арилсульфатазы в лизосомах
- Арсенат при брожении 558
- Артериолы 1532 и сл.
- Артрит 1164, 1497
- Аскарилоза 657
- Аскорбат, роль в каталитическом цикле дофамин—монооксигеназа 510
- Аскорбатоксидаза 505, 1756
- Аскорбиновая кислота 518 и сл., 917, 952, 1386, 1704—1706, 1755—1758, 1777
- в водянистой влаге 1346
 - метаболизме костей 1508
 - молоке 1365, 1367
 - надпочечниках 1609
 - семенной плазме 1584
 - хрусталике глаза 1516
 - восстановление меланина 953
 - и остеопороз 1510
 - усвояемость железа 1294
 - как кофактор дофамин- β -гидроксилазы 1602
 - предшественник оксалата 939
- Аспарагин 103, 107, 1037, 1257—1259
- в плазме крови 1159
 - реакциях переаминирования 882
 - дестабилизация α -спирали 190
 - β -структуры 194
 - замещение в белках 1099
 - как заменимая аминокислота 879
 - метаболизм 937
 - при фиксации аммиака 840
 - синтез 847 и сл., 897
 - содержание в белках 169
- Аспарагиназа 937
- Аспарагиновая кислота 101—106, 935, 1039, 1074, 1257—1259
- в коллагене, эластине и белке эмали 1470
 - метаболизме мозга 1460
 - пантотеновой кислоты 1738
 - плазме крови 1159
 - реакциях переаминирования 847
 - синтезе аргинина 899
 - метионина, треонина, изолейцина 853 и сл.
 - пуриновых нуклеотидов 974 и сл.
 - β -MSH 1662
 - влияние на формирование нативной конформации белка 196
 - декарбоксилирование 925
 - замещение в белках 1099
- значение рК 138
- как заменимая аминокислота 879
- метаболизм 885, 935 и сл.
- образование 842
- при синтезе СТР 274
- содержание в белках 169
- титрование 117
- L-Аспарагиновая кислота 979
- Аспарагиновой кислоты β -полуальдегид 461
- L-Аспарагиновой кислоты диамид, ферментативный гидролиз 283
- Аспарагинсинтетаза 847, 897
- Аспарат 1419, 1446 и сл.
- в процессе глюконеогенеза 588
 - — синтеза пуриновых нуклеотидов 969
 - — фотосинтеза 689—693
 - реакциях переаминирования 846
 - декарбоксилирование 925
 - как отрицательный эффектор 583
 - образование 937
 - при окислении NADH 436 и сл.
- Аспаратаминотрансфераза 845, 882, 941
- Аспарат-глутаматаминотрансфераза 421
- Аспарат- β -декарбоксилаза 925
- Аспараткиназа 853
- Аспарат-транскарбамоилаза (АТСаза) 272—277, 979
- ассоциация генов 1110
 - четвертичная структура 198 и сл.
- Аспартилгликозаминурия 1118
- β -Аспартилполуальдегид 853, 859 и сл.
- Аспартилфосфат 1430
- β -Аспартилфосфат 461, 853
- образование 843
- Аспартокиназа III 859 и сл.
- Атеросклероз 22, 740, 810, 1715 и сл.
- при недостатке пиридоксала 1737
- Атрактилозид 423 и сл.
- Атрансферинемия 1118
- Атропин 1426
- АТРаза
- миоциновая 1407
 - митохондриальная 447—449
- Ауксин 928
- Афибриногенемия 1118, 1183
- Аффинная хроматография 145, 158—161
- Аффинные метки (ингибиторы типа «троянского коня») 300
- Ахлоргидрия 1394
- Ацетазоламид 1246
- Ацетали 29—31
- Ацетальдегид 461, 566, 781, 855, 947
- образование полуацетали 292

- при образовании рибофлавина 1729
пути превращений 611
электродный потенциал 334
- Ацетанилид 1287
- Ацетат 110
в метаболизме лизина 958
— — прогестерона 1594
образование 513, 718 и сл.
при биосинтезе адренокортикостероидов 1610
— — андрогенов 1578
- Ацетат-тиокиназа 400
- Ацетиладенилат (ацетил-АМР; ацетил-аденозин-5'-монофосфат) 400 и сл.
свободная энергия гидролиза 349
- Ацетиласпарагиновая кислота 1460, 1464
- N-Ацетиласпарагиновая кислота 1460 и сл.
- Ацетилацетон-*п*-диметиламинобензальдегид 43
- Ацетилгалактозамин 1177, 1281
в олигосахаридах
— реакции антиген — антитело 1207
— слюне 1350
роль в синтезе гетероолигосахаридов 664
- N-Ацетил- α -D-галактозамин 39
- N-Ацетил- β -галактозаминидаза 1496
- N-Ацетилгалактозаминилтрансфераза 664
- N-Ацетил-D-галактозамин-6-сульфат 1492
- N-Ацетилглутамил- γ -полуальдегид 849
- α -N-Ацетилглутамилфосфат 849
- N-Ацетилглутаминовая кислота, образование 849
- N-Ацетилглюкозамин 649, 661, 668, 1177, 1482
в липолисахаридах 674
— олигосахаридах 157, 661
— пептидогликанах 671
— составе гликопротеиновой единицы 378
— — гонадотропинов 1686
как субстрат лизоцима 313
связывание с агарозой, активированной бромцаном 161
- N-Ацетил- α -D-глюкозамин 39
- N-Ацетил- α -глюкозаминидаза 1496
- N-Ацетил- α -D-глюкозаминидаза 1121
- N-Ацетил-D-глюкозамин-6-сульфат 1482
- N-Ацетилглюкозаминсульфатаза 1496
- β -N-Ацетиллизин 1037
в гистонах 1025
— метаболизме лизина 956
- Ацетиллипоамид 402
- N-Ацетилманнозамин-6-фосфат 659
- N-Ацетилмурамовая кислота как субстрат лизоцима 313, 673, 675
- N-Ацетил-D-нейраминовая кислота 40, 659, 1398
- N-Ацетил-5-окситриптамиин 916
- α -N-Ацетилорнитин 849
- Ацетилсалициловая кислота (аспириин)
влияние на синтез простагландинов 1509
и выделение мочевой кислоты 1393
ингибирование циклооксигеназы жирных кислот 822
комплекс с альбумином 1170
- α -N-Ацетилсерин в гистонах 1025
- O-Ацетилсерин-сульфгидридаза 853
- Ацетил-L-тирозинамид, гидролиз 283
- Ацетилтрансацилаза 757
- Ацетилфосфат
гидролиз 346—349
метаболизм у микроорганизмов 610
- Ацетилхолин 1426, 1449
в эпителии роговицы глаза 1515
как сигнал к выделению адреналина 1603
— синаптический медиатор 1436—1442
— при сокращении мышц 1410
- Ацетилхолинэстераза 1426
в мембране эритроцитов 1278
— синаптических 1436
— эпителии роговицы глаза 1515
схема действия 1439—1442
- N⁴-Ацетилцитидин 234
- Ацетильная группа как защитная в пептидном синтезе 121
- Ацетил-АМР см. Ацетиладенилат
- Ацетил-CoA 395, 401 и сл., 609—611, 780, 849, 853, 1642, 1647
в метаболизме гликогенных и кетогенных аминокислот 934 и сл., 947—950, 962 и сл.
— — мозга 1458
— — этанола 781
— цикле лимонной кислоты 399, 413
и превращение полиненасыщенных кислот 765
— пируваткиназа 474
— регенерация оксалоацетата 411
— регуляция цикла лимонной кислоты 413—416
— оксалоацетат 582—584
— путь глиоксальной кислоты 609 и сл.
— синтез меркаптуровых кислот 913
— фотосинтез у бактерий 689

- источники 752
 окисление 439
 при биосинтезе биотина 1740 и сл.
 — — лейцина 858 и сл.
 — — лизина 859—862
 — — холестерина 799, 809
 — — эстрогенов 1587
 — гликолизе 561, 596
 — глюконеогенезе 590 и сл.
 — декарбоксилировании пировиноградной кислоты 580 и сл.
 — дефиците исулина 638
 — образовании цитрата 404 и сл., 770
 — окислении жирных кислот 743 и сл., 746 и сл.
 — — ацетилхолина 1442
 — синтезе жирных кислот 586 и сл., 752—762
 роль в метаболизме липидов 769—773, 777—779
 свободная энергия гидролиза 349
 электродный потенциал 335
 Ацетил-СоА-ацетилтрансфераза 776
 Ацетил-СоА-карбоксилаза 559, 1741
 в синтезе жирных кислот 752—756
 и регуляция синтеза липидов 769, 778
 сходство с АТФ-цитрат-лиазой 587
 Ацетил-СоА-синтетаза 744, 750
 Ацетоацетат 461, 777, 799, 935, 952, 1417
 восстановление 776
 окисление 1421
 при образовании жирных кислот 1464
 утилизация в мозге 1458
 Ацетоацетат-декарбоксилаза 777
 Ацетоацетил-СоА 461, 744, 772, 776—778
 в метаболизме лизина 955
 при биосинтезе жирных кислот 755
 свободная энергия гидролиза 349
 α -Ацетомолочная кислота 857 и сл.
 Ацетон 197, 776—779
 в моче 1398
 солюбилизация белков 141
 α -Ацето- α -оксимасляная кислота 857
 Ацетоксусная кислота 580, 776, 1322, 1421
 в моче 1398
 — плазме крови человека 1159
 и метаболизм тирозина 951
 накопление при кетозе 1330
 при катаболизме лейцина 948 и сл.
 — кетозе 780
 удаление периферическими тканями 777
 электродный потенциал 334
 Ацидемия 752
 Ацидоз 1332—1326, 1328 и сл., 1381 и сл., 1392, 1507
 дыхательный 1326, 1331, 1380
 и количество NH_4^+ в моче 1393
 — экскреция калия 1333
 — — фосфата 1382, 1392
 компенсация почками 1321
 метаболический 1327 и сл., 1331, 1380, 1620
 Ацидурия
 метилмалоновая 751
 пироглутаминовая 1120
 Ациладенилат 350 и сл., 910
 N-Ациламинокислоты, биосинтез 911—913
 Ацилглицерины в молоке 1365, 1367
 Ацилдиксиацетонфосфат 768
 Ацилпереносящий белок (АПБ) 753 и сл., 760, 764, 1739
 бактериальный 762
 ковалентная модификация аминокислот 1038
 роль в превращении малонил-СоА в пальмитиновую кислоту 757 и сл.
 Ацилтрансфераза, роль в метаболизме жирных кислот 745
 N-Ацилтрансфераза, при образовании керамидов 793
 Ацил-СоА 487
 гидратация еноил-СоА-гидратазой 745 и сл.
 и железосероцентры 484 и сл.
 — удлинение молекул жирных кислот 760
 как субстрат флавопротеида 473
 образование 745, 948—950
 при окислении жирных кислот 743 и сл.
 — синтезе жирных кислот 761
 • — — — бактериальных 762
 роль при образовании фосфатной кислоты 784
 — — — триацилглицеринов 767 и сл.
 Ацил-СоА: глицинтрансфераза 913
 Ацил-СоА: L-глутамин-N-ацилтрансфераза 913
 Ацил-СоА-дегидрогеназы 745
 Ацил-СоА-синтетаза 744
 Ацил-СоА-синтетаза жирных кислот 421
 Ацил-СоА-трансфераза 912
 Бактерии 614, 1495, 1736
 анаэробные 15

- содержание ферредоксина 481—483
- — флаводоксина 477
- — флавопротеидов 473
- грамотрицательные 674
- желудочно-кишечного тракта 1705—1708
- ингибирование роста 990 и сл.
- метаболизм 361
- механизм трансляции 1047
- превращения жирных кислот 764
- синтез рибофлавина 1730
- пептидогликана 675—680
- структура полимеров клеточных стенок 670—674
- фотосинтез 692, 710—714
- регуляция 696—699
- Бактериофаг**
- M13 1137
- репликация ДНК 1017 и сл.
- MS2 1139
- R17 1127, 1139
- Q β 1139
- T2 1003, 1021 и сл.
- T4 1004, 1021 и сл., 1036, 1039, 1055, 1071, 1127—1132
- T6 1022
- ϕ X174 1018, 1127 и сл., 1137—1139
- λ , ДНК 1027 и сл., 1127
- — размер молекул 228
- Бактериофаги**
- генетика 1003—1005
- репликация ДНК 1007—1010
- трансформация 113
- Бактериохлорофилл** 703 и сл.
- Баланс веществ в организме, определение (при изучении метаболизма)** 386
- Барий, осаждение белков** 138
- Батородопсин (прелюмиродопсин)** 1521, 1526
- Бацитрацин, ингибирование синтеза пептидогликана** 679
- Бегеневая кислота** 56
- Безжелезистый кал, содержание липидов** 734
- Белки** 13 и сл.
- амфотерные свойства 137 и сл.
- аидрогенсвязывающие 1689
- белок-белковые взаимодействия 280
- Бенс-Джонса 1200, 1203, 1397
- в водянистой влаге 1344, 1346
- лимфе 1341
- молозиве 1370
- молоке 1365 и сл., 1368 и сл.
- моче 1397
- синовиальной жидкости 1341
- системе комплемента 1211—1217
- во внеклеточных жидкостях 1345
- волоконистые 1481
- ВПЖП 481 и сл.
- гидрофобные взаимодействия 195—197
- глобулярные 100
- денатурация 99, 203—205
- дыхательные 1262—1265
- железосеропротеиды 480, 503—505
- см. также Ферредоксина
- замещение аминокислот 1096—1099
- как питательные вещества 1709—1714, 1727
- кальций-связывающие белки см.
- Кальций-связывающие белки
- капсидные 1136, 1139 и сл.
- комплексы с хлорофиллом 703—705
- конформационные переходы, индуцированные лигандом 269 и сл.
- — спектральный метод обнаружения 201—203
- конформация 185
- кортикостероид-связывающие 1162, 1612, 1624
- медьсодержащие 505 и сл., 508—510
- мембранные 370—375
- интегральные 370
- периферические 370, 375
- метаболизм
- в мозге 1459—1462
- влияние кортикостероидов 1616, 1618 и сл.
- — эстрогенов 1590 и сл.
- миелина 1455
- молекулярная масса, определение 125—186
- нативные 99
- нейрофиламентов 1457
- нервной ткани 1456—1458
- очистка 140—145 см. также Противоточное распределение; Хроматография; Электрофорез
- отсутствующие при наследственных нарушениях 1116—1122
- переваривание 872—875
- предшественники и ансамбли 200
- простетическая группа 100, 1036—1038
- растворимость 138—140
- С-реактивные 1165, 1174
- рентгеноструктурный анализ 185 и сл.
- репрессоры 1067, 1082—1086
- ретинолсвязывающие 1162, 1171, 1522, 1762
- связанные с ДНК 230—232

- синтез
 — влияние гормонов 1532, 1539 и сл., 1551 и сл.
 — — инсулина 1640 и сл.
 — — сульфатного фактора 1694
 структура 1099—1114
 — вторичная 187—194
 — основные особенности 95—101
 — третичная 194—197
 — трехмерная 96—99
 — четвертичная 197—200
- Белок
 созреваия 1139
 эмали 1506, 1511, 1720
 — аминокислотный состав 1470
 А- 1624
 G- 1624
- Бензильная защитная группа в пептидном синтезе 121
 α -N-Бензоиламинокислота 282
 α -Бензоил-L-аргининамид, гидролиз 282 и сл.
 Бензилглицин (гиппуровая кислота) 912
 α -Бензоил-L-гомоаргининамид, гидролиз 282 и сл.
 α -Бензоил-L-лизинамид, гидролиз 282 и сл.
 α -Бензоил-L-орнитинамид, гидролиз 282—284
 Бензоил-CoA 912
 Бензойная кислота 912, 1394, 1733
 значение pK 114
 Бензоксифирная защитная группа в пептидном синтезе 121
Бенсона — *Кальвина* путь синтеза углеводов 687
 Бери-бери 1721, 1730, 1777 и сл.
 Бесклеточные системы, исследование метаболизма 389 и сл.
 Бесконкурентное ингибирование ферментативных реакций 265 и сл.
 Бетаин 959
 в реакциях переметилирования 894, 917 и сл.
 Бетаинальдегид 461
 Бикарбонат 753, 1379 и сл.
 в желчи 1360
 — жидкости организма 1304, 1307
 — метаболизме калия 1334
 — панкреатическом соке 1356 и сл., 1362 и сл.
 — плазме крови 1160, 1247 и сл.
 — слюне 1351
 — спинномозговой жидкости 1347
 — эритроцитах 1247, 1276
- влияние кортикостероидов на метаболизм 1620 и сл.
 во внеклеточных жидкостях 1345
 — — — регуляция pH 1319—1332
 образование 1239
 при проведении нервного импульса 1428
 — транспорте CO_2 1245—1251
 экскреция, влияние паратгормона 1568
- Биливердин 517, 1270—1273, 1361
 Биливердинредуктаза 1271
 Билирубин 914, 1361
 в плазме крови 1159
 метаболизм 1270—1274
 при желтухе 1274 и сл.
 реакция Ван-ден-Берга 1274
 связывание с альбумином 1170
 — — гемопексином 1174
 транспорт 1162
 экскреция 1398
- Билирубин—UDP—глюкуронилтрансфераза 1271, 1273
 Билирубинурия 1390
 Биологическое окисление, главное значение генерируемой энергии 329
 Биотин 583, 611, 750 и сл., 755, 973, 1038, 1740—1742, 1777
 как необходимый компонент пищи 1704 и сл.
 Биотинкарбоксилаза 755
 Биохимия, предмет 11—23
 Биоцитин (ϵ -биотиниллизин) 1741
 Биотинидаза 1741
 Бислой 86—92
 фосфоглицеринов 90 и сл.
 Биуретовая реакция 119
 Блума синдром 1020
 Бомбезин 1364
 Бонгрековская кислота 424
 Бора эффект 1239, 1242 и сл., 1252, 1257, 1259, 1264 и сл.
 Боратный комплекс 181
 Борная кислота, значение pK 114
 Брадикинин 1389
 связывание с антителом 1206
- Брожение
 аэробное 611
 как гликолиз 557 и сл.
 образование CO_2 558
 спиртовое 577
- Бромбензол 913
п-Броммеркаптуровая кислота 913
 Бромсульфален (бромсульфотален, BSP) 1360
 3-Бромтирозин 1481
 5-Бромурацил 1745

- изменения в последовательности оснований в ДНК 222 и сл.
- n*-Бромфенилацетат, гидролиз 290
- Бромциан
 расщепление белков по остаткам метионина 181
 реакция с агарозой 159
- α -Бунгаротоксин, влияние на активность нервной системы 1426, 1438
- Бунзена* коэффициент адсорбции 1219
- 1,3-Бутадиол 75
- 1,4-Бутадиол 75
- 2,3-Бутадиол 75
- 1-Бутил-3-*n*-толилсульфонилмочевина 1643 и сл.
- Бутирил-СоА 473
- Бутирил-СоА-дегидрогеназа 745
- γ -Бутиробетаин 916 и сл., 1757
 окисление 509
- γ -Бутиробетаингидроксилаза 917
- Буферные растворы 112—114
- Буфотенин, нарушение деятельности ЦНС 928
- Вазоактивные амины 1178 и сл.
- Вазоактивный кишечный пептид (VIP) 1363 и сл., 1451
- Вазопрессин (антидиуретический гормон) 1533
 аминокислотная последовательность 1108
 влияние на секрецию АСТН
 действие 1308, 1385, 1662 и сл., 1665, 1667—1669
 секреция 1662, 1665—1667
 — при отеке 1339
 структура 1663
 химия 1663, 1665
- Вазотонин 1108, 1662 и сл.
- Вакценовая кислота (11-октадеценовая кислота) 58, 765
- Валин 104, 108, 762, 935, 1039, 1074—1076, 1241—1243, 1261
 в плазме крови 1159
 в составе глюкогенфосфорилазы 622
 — — когерина 1663
 — — коллагена, эластина и белка эмали 1470
 всасывание из кишечника 876
 замещение в белках 1099
 как незаменимая аминокислота 879
 — необходимый компонент пищи 1704, 1709
 кодон 1057
 метаболизм 948—950
 предшественник 1738
- синтез 844, 857 и сл.
 содержание в белках 169
 участие в образовании α -спирали 190
 — — — β -структуры 194
- Д-Валин 678
- Валинаминотрансфераза 1118
- Валинемия 1118
- Валиномицин 425 и сл., 443, 451 и сл.
- Ван-ден-Берга* реакция 1274 и сл.
- Ваннилиновая кислота 1604
- Ванкомицин 679
- Вердопероксидаза 522
- Вернике* — *Корсакова* синдром 781, 1726
- Визиккулы синапсомом 1437
- Виллебранда* болезнь 1189 и сл.
- Вильсона* болезнь 1118, 1164, 1171, 1719
- Винилуксусная кислота 1386
- Вирилизм адреналовый 1626 и сл.
- Вирион 1126
- Вирус
 болезни Ньюкасла 1141
 везикулярного стоматита (VSV) 1127 и сл., 1141 и сл.
 ингибирование размножения 1145
 см. также Бактериофаги
 миокардита 1139
 кори 1127, 1141
 оспы 1128
 папилломы 1128, 1132
 парагриппа 1141
 полиомиелита 1126, 1139, 1141
 полиомы 1132
 птичьего миеобластоза 1013
 табачной мозаики 175, 1061
 чумы собак 1141
- Вирусы
 нуклеиновая кислота 1128
 онкогенные 1013 и сл., 1144 и сл.
 репликация ДНК 1009 и сл., 1018
 РНК-содержащие 1139—1145
 с двунитовой ДНК 1128—1137
 — одноститовой ДНК 1137—1139
 цикл размножения 1125—1128
- Витамины
 А (ретинол)
 — биогенез 1759—1761
 — в молоке 1367
 — влияние на развитие костей 1508
 — метаболизм 1761 и сл.
 — недостаточность 1762—1764, 1772
 — предшественник 1370
 — роль в питании 1765
 — токсичность 1764 и сл.
 А₁ 1519, 1704, 1759
 А₂ (ретинол₂) 1524
 В₁ см. Тиамин

- В₂ см. Рибофлавин
 В₆ (пиридоксин)
 — как необходимый компонент пищи 1704
 — метаболизм 1735 и сл.
 — недостаточность 944, 1480, 1736—1738
 — суточная норма 1707
 В₁₂ 751, 945, 984, 1704 и сл., 1719, 1734, 1747—1753, 1755
 — биогенез 1749
 — метаболическая роль 1751—1753
 — недостаточность 1286, 1750 и сл.
 С см. Аскорбиновая кислота
 — в молоке 1365, 1367
 — — метаболизме кальция 1569, 1572
 — влияние на развитие костей 1507 и сл.
 — предшественник 808
 D₂ (кальциферол) 1766
 D₃ (холекальциферол) 1766—1769
 Е 1704, 1706, 1759, 1765, 1771—1774
 — метаболизм 1773 и сл.
 — недостаточность 1771 и сл.
 — потребность 1774
 D 82, 1123, 1500, 1563, 1704—1706, 1766—1771
 К 719, 734 и сл., 1185, 1190, 1206, 1704, 1708, 1774
 — метаболическая роль 1776
 — недостаточность 1183, 1775 и сл.
 К₁ 1204 и сл., 1774—1776
 К₂ 1185, 1775 и сл.
 К₉ 495
 Витамины 247
 в молозиве 1370
 — молоке 1365, 1367
 — слюне 1351
 водорастворимые 1706 и сл., 1722—1758
 жирорастворимые 1704, 1706, 1766—1771
 роль в организме 1776—1778
 синтез 870 и сл.
 Висклеточная жидкость 1302—1334
 гликогены 637
 и обмен клеточных электролитов 1332—1334
 регуляция состава и объема 1307—1332
 состав 1303—1307
 специализированная 1336—1370
 Внутренний дисульфид 473
 Вода 1374—1377
 водянистой влаги 1346
 капиллярный обмен 1337
 метаболизм, влияние кортикостероидов 1619—1622
 морская 1311 и сл.
 — состав 1304, 1306
 нарушение баланса 1169, 1310—1316
 образование 476, 493, 505 и сл., 517
 перенос через митохондриальную мембрану 422
 Водород
 ионизация 337—339
 при активном транспорте в бактериальных клетках 452
 — бактериальном фотосинтезе 711
 — транслокации ионов 443
 стандартный электрод 338
 Водоросли
 бурые, дополнительные пигменты 705
 — запасные полисахариды 614
 — фотосинтез 705
 зеленые, фотосинтез 614
 клеточные стенки 670
 красные, желчные пигменты 1275
 — фотосинтез 706 и сл.
 — хлоропласты 1111
 сине-зеленые, желчные пигменты 1275
 — фиксация азота 834 и сл.
 — фотосинтез 686, 706
 — хлоропласты 1111
 синтез лизина 858—862
 фотосинтез 706 и сл., 714—727
 — перенос электронов 715—721
 — регуляция 724—727
 — фотосинтетическое фосфорилирование 721—724
 хлоропласты 1111
 Водянистая влага 1344—1346
 Водянка плода 1080
 Вольмана болезнь 1118
 Вольфрам 497
 Врожденные ошибки метаболизма 387
 Выводимость генетического кода 1058
 Высаливание 139 и сл.
 Высокопотенциальные железосеропротеиды (ВПЖП) 481
 Высокоэнергетические фосфаты 344—352
 Газожидкостная хроматография 145, 150 и сл.
 D-Галакто-гептулоза 27
 Галактоза 460, 651
 всасывание в кишечнике 545
 в составе гликопротеидов 1177
 — — гонадотропинов 1686
 — — казеина 1368
 — — муцина 1350

- — олигосахаридов 661
- метаболизм 652
- при лечении галактоземии 1123
- D-Галактоза 26, 48, 73, 1482
- L-Галактоза в полисахаридах 48
- D-Галактозамин в полисахаридах 48
- Галактоземия 652, 655, 1117 и сл., 1123, 1396, 1517, 1779
- Галактозид, активный транспорт в бактериальных клетках 452
- α -Галактозидаза 797 и сл.
- β -Галактозидаза 544, 1083, 1085, 1177
- Галактозидопермеаза 1082
- Галактозиды и контроль синтеза белка 1082 и сл.
- β -Галактозилгидролаза 798
- Галактозилгалактозилцерамид 74
- Галактозил-сфингин-трансфераза 794
- Галактозилтрансфераза 664
- Галактозилцерамид, гидролиз 796
- β -Галактозилцерамид 794
- Галактозилцерамид- β -галактозилгидролаза 796, 1119
- Галактозооксидаза 505 и сл.
- Галактозо-1-фосфат 1517
- Галактозо-6-фосфат 554
- Галактозо-1-фосфат—уридилтрансфераза 1117 и сл.
- Галактозурия 1396
- Галактокиназа 652, 1120
- Галактолипиды 1453
- α -D-Галактопираноза 36
- 4-O- β -D-Галактопиранозил-D-глюкопираноза см. Лактоза
- Галактоцереброзид-сульфокиназа 794
- Галактоцереброзиды 794
- Галлахром, образование 953 и сл.
- Галогенпиримидины 991
- Ганглиозид
 - GD₁ 795
 - GD_{1a} 74
 - GM₁ 74, 794 и сл.
 - GM₂ 74
 - GM₃ 795
- Ганглиозиды 75, 1464 и сл.
- синтез 794—796
- типы гликозидных связей 662
- Гаптен 391
- Гаптоглобин 1062
- Гаптоглобины (Hr) 1163 и сл., 1171—1173
- Гарголизм (синдром Хюрлера) 1118
- Гастрин 873
- Гастрин 1534, 1632
 - в желудочных секретах 1352—1354
 - взаимодействие с холецистокинином 1358
- как нейромедиатор 1451
- регуляция секреции кальцитонина 1571
- стимуляция выделения 1364
- торможение секреции 1363, 1648
- Гастронома 1364
- Гваякол, окисление 1561
- Гексагидро-СоQ₄ 1773
- n-Гексаксаяновая кислота (церотиновая) 56
- n-Гексановая кислота (капроновая кислота) 56, 63
- Гексоза 605
 - взаимопревращения 648—660
 - альдозо-кетозные 648—650
 - образование 687
 - пути аккумуляции у бактерий 692
- Гексозаминидаза (N-ацетилгалактозаминидаза) 1496
- Гексозаминидаза A (β -N-ацетилгалактозаминидаза) 796 и сл., 1118
- Гексозаминидаза B 797
- Гексозамины 937
- Гексозы
 - биологически важные 35 и сл.
 - дегидратация 42
- Гексозоизомераза 606
- Гексокиназа 554 и сл., 1289
- в мозге 1458
- при гликолизе 560
- Гексуронаты 1159
- Гем (ферропротопорфирин) 100, 197—199, 474, 1224
 - ингибирование δ -аминолевулинат-дегидратазы 919
 - предшественник 961
 - при образовании биливердина 1271
 - связывание гемопексином 1163, 1174
 - синтез 919—924
 - аномалии 1291 и сл.
- Гемагглютинин 1142 и сл.
- Гематин 961
- Гематозид 74
- Гематокрит 1311
- Гемичеселлюлоза 670
- Гемоглобин 20, 99—101, 140, 1034, 1062, 1118, 1218—1265
 - аминокислотная последовательность 1105
 - аномальный 1234 и сл., 1254—1262
 - в моче 1372
 - дефекты 1117
 - замещение аминокислот 1096 и сл.
 - и регуляция pH внеклеточной жидкости 1319
 - синтез гема 1291

- количество субъединиц 171
 конформация 1035
 кривые титрования 137, 342
 механизм действия 1240—1244
 молекулярная генетика 1076—1080
 — патология 1254—1265
 молекулярная масса и pI 125
 нестабильный 1261 и сл.
 обновление 1292 и сл.
 окисление 1287
 оптимум pH -действия 260
 пептидные карты 173
 связывание с гемоглобином 1163
 — — гемопексином 1174
 — — кислородом 1236—1240
 с измененной растворимостью 1255—1257
 — измененным сродством к кислороду 1257—1261
 синтез ретикулоцитами 1289
 структура 1222—1235
 — гема 1222—1224
 — гетерогенность 1231—1235
 — глубина 1225—1230
 — различные формы 1224 и сл.
 — транспорт кислорода 1244 и сл.
 — CO_2 1245—1254
 фетальный 1090
 F (HbF; фетальный гемоглобин) 1090
 S (HbS) 1034, 1076, 1116 и сл.
 Гемоглобины
 аномальные 1235, 1254—1265
 — аминокислотные замещения 1077 и сл.
 — мутанты по терминальной цепи 1077, 1079
 Гемоглобинопатия 1118
 Гем-оксигеназа 517
 микросомальная 1270
 Гемолитическая анемия 601, 1118, 1121
 Гемопексин 1163, 1165, 1174
 Гемосидерин 1298
 Гемофилия 1181
 А 1183, 1189
 В 1183
 С 1183
 Гемоцианин 125, 1263 и сл.
 Гем-содержащие диоксигеназы 493 и сл., 509
 Гемэритрин 1263—1265
 Генетическая карта
 бактериофага T_4 1131
 коллинеарность аминокислотной последовательности 1074—1076
 Генетический код 1054—1064
 гипотеза качаний 1058 и сл.
 мутации 1061 и сл. *см. также* Мутации
 словарь кодонов 1057
 универсальность 1059—1061
 Геном, изменения 1103—1114
 α -Генциобиозил 1022
 Геиы
 ассоциация и слияние 1109 и сл.
 выделение клонированием 1031—1033
 гемоглобинов 1233—1235
 для синтеза гистонов 1030
 ДНК как материальный носитель 1002—1005
 дупликация 1104—1110
 и белковый синтез 1040—1047
 — метаболизм 1000—1002
 иммуноглобулинов 1209 и сл.
 мутации 1061 и сл.
 5S, 18S и 28S рибосомальных РНК 1030
 синтез *in vitro* 1033
 — — — тирозиновой супрессорной тРНК 1086—1089
 супрессорные 1063 и сл.
 транспортных РНК 1030
 экспрессия, влияние тиреоидных гормонов 1551
 Гепарансульфат 1482, 1487, 1496
 Гепаран-N-сульфатаза 1496
 Гепарансульфатсульфатаза 1120
 Гепарин 739, 1192, 1482, 1487
 распределение в тканях 1483
 Гепатит жировой 781
 Гептоза 674
 Гептулоза 27
 Гептулозодифосфатаза 688
 Геранилгеранилпирофосфат 1760 и сл.
 Геранилпирофосфат 800, 1760 и сл.
 Герпес-вирус 1128
 Герса болезнь 640
 Гетеролактозидаза 544
 Гетерогликан 670
 Гетероолигосахариды 664—669
 Гетерополисахариды 25
 Гиалуронидаза 1340, 1493—1495
 Гиалуроновая кислота 1340, 1482—1484
 агрегаты 1489—1492
 в задней камере глаза 1346
 — синовиальной жидкости 1341, 1497
 скорость синтеза 1496
 функции 1493 и сл.
 Гиббса — Доннана эффект равновесия 1168, 1248, 1306
 Гигантизм 1690
 Гидантоин-5-пропионат 959

- Гидразиды 177
Гидразин 177
Гидразинолиз 177
Гидроксидная группа, блокирование в пептидном синтезе 121
17-Гидроксилаза 1626
18-Гидроксилаза 1119, 1627
21-Гидроксилаза 1627
11 β -Гидроксилаза 1577, 1611, 1627
Гидроксилаза жирных кислот 1454
Гидроксилламин, мутагенные свойства 1061
Гидроксил-нон
 перенос через мембрану 422 и сл.
 электродный потенциал 334
Гидролазы 245, 381
Гидропиримидингидраза 998
Гидрофобные взаимодействия в белках 195—197
Гидрохинон, окисление 330 и сл.
Гипераммонемия 1118 и сл.
Гипербилирубинемия 1594
Гипервентиляция 1326
Гипергликемия 638, 643 и сл., 645, 780, 827, 1558, 1640, 1642, 1683, 1695
Гиперглицинемия 1119
Гиперинсулинизм 644, 1644
 и толерантность к глюкозе 646—648
Гиперкалиемия 1332 и сл., 1377, 1621
Гиперкальцемия 1502, 1569, 1571
Гиперлизинемия 1119
Гиперлипемия 774, 1592
Гиперлиппротеидемия 739
Гипероксалурия 1119
Гиперпаратиреоз 1398, 1510, 1573 и сл.
Гиперплазия надпочечников 1119
Гиперпролинемия 1119
Гипертиреоз 1394, 1557, 1589, 1646, 1695
 лечение тироурацилом 208
Гиперурикемия 995
Гиперхиломикронемия 739
Гиперхолестеринемия 810 и сл., 1680
Гиперхромный эффект 224
Гипоальбуминемия 1339
Гипобетапопротеинемия 1165
Гипогликемия 1456, 1616, 1644, 1646, 1691
Гипоглобулинемия 1164
Гипокалиемия 1333
Гипокальцемия 1433, 1508, 1573
Гипоксантин (6-оксипурин) 209, 978, 992—994
 в метаболизме мозга 1463
Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза 976, 996, 1120, 1463
Гипоксия 1290
Гипомагниемия 1122
Гипопаратиреоидизм 1510, 1517, 1573
Гипопротейнемия 1713, 1755, 1778
Гипопротромбинемия 1183, 1185
Гипотаурин 940, 942
 образование 509
Гипотиреоз 1557—1559, 1589, 1672, 1676
Гипотирозидизм 811
Гипофибриногенемия 1183
Гипофиз 1661—1700
 гормоны 811, 959
 дыхание тканей 440
 нейротензии 1364
 эндорфины 1450
Гипофосфатазия 1119, 1511
Гипофосфатемия 1572
Гипохолестеринемия 1558
Гиппуровая кислота 912
Гистамин 1211, 1352, 1354 и сл., 1447
 декарбоксилирование 926
 образование 1602
 переметилирование 916
Гистадаза 1119
Гистидин 102, 106, 295, 363, 407, 570, 840, 987, 1039
 в аномальных гемоглобинах 1260 и сл.
 — когерин 1663
 — коллагене, эластине и белке эмали 1470
 — плазме крови 1159
 — реслинне 1481
 дестабилизация β -структуры 194
 значение рК 138
 как источник глутаминовой кислоты 884
 — незаменимая аминокислота 879
 — необходимый компонент пищи 1704
 метаболизм 958—961
 модификация 1037
 Паули реакция 119
 поглощение тканями 879
 потребность человека 1709
 проксимальные остатки 1227
 проявление недостаточности 1712
 синтез 866, 868, 1002, 1033
 содержание в белках 169
 участие в образовании α -спирали 190
L-Гистидин 868, 1547
L-Гистидинамид 283
Гистидин—аммиак-лиаза в метаболизме гистидина 958 и сл.
Гистидиндекарбоксилаза 925 и сл., 938
Гистидинемия 959
L-Гистидиннол 868
L-Гистидинолфосфат 868

Гистоны

- ассоциация с ДНК 1024 и сл., 1134
- взаимодействие с ДНК 231 и сл.
- гены для синтеза 1030
- дивергенция 1102 и сл., 1115
- контроль белкового синтеза 1091
- модификация аминокислот 1037

Глаза

- влияние простагландинов 831
- водянистая влага 1344—1346
- структура, состав и метаболизм 1514—1518
- фотохимия зрения 1518—1527

Глаукома 1346**Гликоген 50 и сл., 613, 663 и сл.**

- в мозге 1459
- плазме крови 1159
- полиморфноядерных лейкоцитах 1298
- как резерв энергии 612—615
- метаболизм 615—636
- в печени 633—636
- — скелетной мышце 617—633
- и наследственные расстройства 639—641
- регуляция 641—648
- накопление 739 и сл., 779, 1117, 1120
- влияние кортикостероидов 1617 и сл., 1629
- переваривание 544
- роль в организме 12
- физиологическая 636—641
- синтез 636
- в скелетной мышце 626—633
- влияние инсулина 1639
- точка ветвления 50

Гликогенолиз 617 и сл., 1109

- влияние гормонов 1532

Гликогенсинтаза 628—633, 635, 640, 646

- влияние глюкагона 1647

Гликогенсинтетаза 279, 1618, 1640**Гликогенфосфорилаза 618—623, 640, 1421**

- в синтезе кортикостероидов 1611, 1682
- печени 640

Гликозаминогликан 1482, 1484

- в синовиальной жидкости 1341

Гликозидаза 1494**N-Гликозидаза 1021****Гликозидазы**

- в лизосомах 381
- определение конфигурации гликозидной связи 47
- стереоспецифичность 241

Гликозиды**биосинтез 660—669**

- содержащие неуглеводные остатки 45
- циклическая структура 31 и сл.

Гликозилдиацилглицерин 66 и сл.**O-Гликозилоксилизин 1037****O-Гликозилоксипролин 1037****O-Гликозилсерин 1038****Гликозилтрансфераза 661, 1284, 1487**

- перенос углеводных остатков 381

O-Гликозилтреонин 1038**Гликозурия 1395****Гликолиз 463 и сл., 557—582, 1289 и сл.**

- альдолазная реакция 565—567

- и окисление пирувата 577—582

- образование молочной кислоты 575—577

- при мышечном сокращении 1419—1422

- реакции 401, 559

- регуляция 592—599

- ферменты 560 и сл.

Гликолипиды 1281—1285

- в мембране эритроцита 1277

- мозге 1465

- составе плазматической мембраны 371

- свойства 89

Гликолипид-N-ацетилгалактозамин-трансфераза 796**Гликолипидгалактозил-трансфераза 796****Гликолипидсалил-трансфераза 796****Гликолипиды и синтез гетероолигосахаридов 664—669****Гликон 48** **α_1 -Гликопротеид кислый (орозомукоид) 1162, 1164**

- связывание с прогестероном 1595

- содержание углеводов 1170

Гликопротенды 100, 381, 1141 и сл., 1144 и сл., 1281, 1285, 1539

- в мембране эритроцитов 1280

- мозге 1465

- составе плазматической мембраны 370

- и синтез гетероолигосахаридов 664—669

Гликофинголипидодистрофия 796—798, 1121, 1123**Гликофинголипиды 72—75, 1281, 1284**

- в мозге 1464

- катаболизм 797

- нарушения метаболизма 796—798

- образование 794

Гликофорин 1280**Гликохолевая кислота (холеглицин) 93, 731****Глиоксалаза 498, 608, 947**

- ингибирование 1516
- Глиоксиловая кислота 609 и сл., 936—939, 997, 1399
- Глицеральдегид-3-фосфат 604, 646
в метаболизме витамина В₆ 1735
окисление 569—571
при гликолизе 559, 594
— синтезе триптофана 865
— фотосинтезе 697
- D-Глицеральдегид-3-фосфат 603 и сл.
восстановление 65
образование 566 и сл.
- Глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа 206 и сл., 569, 1100, 1278, 1280
ковалентный катализ 294—297
количество субъединиц 171, 173
- D-Глицерат 461
- D-Глицератдегидрогеназа 1119
- Глицерин 54, 65 и сл., 462, 637, 733, 743, 959
в составе липидов 62—71
— — мембраны митохондрий 420
образование 732
— вазопрессина 1669
— влияние глюкагона 1647
— глицерол-3-фосфата 767
— при гидролизе нейтральных жиров 64
простые эфиры 66 и сл.
- Глицериновая ацидурия 1119
- Глицеролкиназа 743, 767, 1553
- Глицерол-3-фосфат 767 и сл., 784
образование 568
свободная энергия гидролиза 345, 349
- D-Глицерол-1-фосфат (L-глицерол-3-фосфат) 65 и сл., 767
- sn-Глицерол-1-фосфат (L-глицерол-3-фосфат) 65, 767
- Глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа 568
- Глицерофосфат 347, 568 и сл.
- 2-Глицерофосфат в ферментативных реакциях 260
- α -Глицерофосфат 461, 474
восстановление убихинона 485
при окислении внемитохондриально-го NADH 435
- Глицерофосфат-ацилтрансфераза 421
- Глицерофосфатдегидрогеназа 65, 577, 1553
- α -Глицерофосфатдегидрогеназа 435, 1553
- Глицерофосфорилхолин 1584
- Глицидолфосфат 560
- Глицилглицин-дипептидаза 875
- Глициллейцин, синтез 123
- Глицил-L-лейцин, гидролиз 283
- Глицин 104, 107, 172, 284, 912, 935, 964, 1039, 1058, 1074 и сл., 1710
в метаболизме треонина 947
— плазме крови 1159
— ресилине 1481
— синтезе креатина 914
— — пептидогликана 678
— — протопорфирина 919—922
— — пуриновых нуклеотидов 969
— составе гистонов тимуса теленка 231
— — коллагена, эластина и белка эмали 1467, 1469—1472, 1476
дестабилизации α -спирали 190
замещение 1097
ингибирование глутаминсинтетазы 840
как заменимая аминокислота 879
— нейромедиатор 1442, 1446 и сл.
— — влияние токсинов 1426
метаболизм 938 и сл.
— нарушения 1399
окисление 896
поглощение тканями 879
при переметилировании 917
синтез 847, 889—891
содержание в белках 169
- Глицинамид 283
- Глицинамидрибонуклеотид 971
- Глицинамид-рибонуклеотид—трансформилаза 971
- Глициноксидаза (оксидаза D-аминокислот) 382, 503, 939
- Глицин-синтаза 889, 938
- Глобин 197, 1271
структура 1225—1230
- Глобулин 1175
- γ -Глобулин 1118
- Глобулины
в водянистой влаге 1346
— лимфе 1341
— моче 1397
— синовиальной жидкости 1341
миеломные 662, 1200, 1204
нерастворимые на холоду 1175
свойства 100
связывание кальция
— тироксина 1550
- α -Глобулины 1170—1173
- α_1 -Глобулины 1158, 1162, 1170
- α_2 -Глобулины 1158, 1162, 1170
- β -Глобулины 1158, 1163, 1173 и сл., 1643
- β_1 -Глобулины 1158
- γ -Глобулины 1158, 1163, 1643
синтез 1175
- Глобулярные белки 100

- Гломерулонефрит 1164, 1397
 хронический 1397
 Глоссит 1737
 Глумитоцин, аминокислотная последовательность 1108
 Глутаконил-СоА 955—957
 Глутамат 423, 460, 462, 868, 884
 в метаболизме аммиака 895
 — мозге 1447, 1461
 как нейромедиатор 1442
 образование 959
 при переаминировании 845, 881
 — фиксации аммиака 840, 897
 — фотосинтезе 693
 L-Глутамат 877, 881
 Глутамат-аспартатаминотрансфераза 421, 436 и сл., 845
 Глутамат-аспартаттранслоказа 421
 Глутамат-ацетилаза 849
 Глутаматдегидрогеназа 418, 895, 1110, 1115, 1553
 в митохондриях 421
 конформация 1035
 при фиксации аммиака 837 и сл.
 условия каталитической активности 466
 Глутаматдекарбоксилаза 1120
 L-Глутамат- α -декарбоксилаза 924
 Глутаматсинтаза 837—839
 γ -Глутамил- ϵ -N-лизил 1037
 Глутамилполуальдегид 848, 888
 γ -Глутамилтранспептидаза 878
 γ -Глутамилтрансфераза 877 и сл.
 γ -Глутамилфосфат 848, 888
 γ -Глутамильный цикл 876-878
 γ -Глутамилциклотрансфераза 877
 γ -Глутамилцистеин-синтаза 877
 Глутамин 103, 107, 407, 878, 935, 1039, 1075, 1079
 в метаболизме аммиака 840 и сл.
 — мозге 1460—1462
 — плазме крови 1159
 — реакциях переаминирования 882
 замещение 1099
 и взаимопревращения пуриновых нуклеотидов 975 и сл.
 как заменимая аминокислота 879
 — источник глутаминовой кислоты 884
 метаболизм 937
 переход в ткани 879
 при образовании 5-фосфорибозил-1-амина 970
 — фиксации аммиака 840 и сл.
 свободная энергия гидролиза 349
 синтез 908
 содержание в белках 169
 участие в образовании α -спирали 190
 — — синтезе гистидина 866 и сл.
 — — — пиридиннуклеотидов 988
 — — — пиримидиновых нуклеотидов 979
 Глутаминовая кислота 101, 407, 879, 935, 1039, 1076, 1743, 1751
 в белке S-100 1457
 — плазме крови 1159
 — процессах переаминирования 895
 — составе коллагена, эластина и белка эмали 1470
 дестабилизация β -структуры 194
 значение рK 138
 как заменимая аминокислота 879
 — предшественник пролина и орнитина 848 и сл., 888
 метаболизм 935 и сл.
 — в мозге 1460
 модификация 1037
 образование 884, 960, 1186
 при фотосинтезе у бактерий 690
 содержание в белках 102, 169
 участие в образовании α -спирали 190
 Глутаминсинтетаза 837, 839—841, 897, 1038
 Глутаминсинтетаза—аденилилтрансфераза 839 и сл.
 Глутамин-фосфорибозил-пирофосфат—амидотрансфераза 970, 977
 Глутаредоксин 983
 Глутарил-СоА 955—957, 961, 963
 Глутаровая кислота 262
 в метаболизме лизина 956
 — — триптофана 963
 Глутаровый полуальдегид 956 и сл.
 Глутатион 460, 462, 473, 886, 952, 1287 и сл.
 в восстановительных системах 497
 — γ -глутамильном цикле 876 и сл.
 — метаболизме цистеина 940
 — мозге 1460
 — хрусталике 1516
 восстановление 462, 518
 — аскорбиновой кислоты 1755
 синтез 877, 908 и сл.
 при образовании дезоксирибонуклеотидов 983
 электродный потенциал 334
 Глутатиондегидрогеназа 477
 Глутатион-инсулин—трансгидрогеназа 1643
 Глутатионпероксидаза 522, 1119, 1287, 1721

- Глутатионредуктаза 474—479, 518, 886, 1287—1290
- Глутатион-синтетаза 877
- Глутатион-S-трансфераза 913
- Глутатион-S-трансфераза В 914
- α -1,4-Глюканмальтогидролаза 51
- α -1,4-Глюкан-4-глюкангидролаза (α -амилаза), оптимум pH 260
- D-Глюкаровая кислота (сахарная кислота) 37
- Глюкоза 12, 460, 473, 614, 626, 959, 1285, 1668 и сл.
- активный транспорт 378 и сл.
 - в метаболизме рогаговы 1515
 - моче 1373, 1384 и сл.
 - синовиальной жидкости 1341
 - слюне 1351
 - спинномозговой жидкости 1347
 - хрусталике 1516 и сл.
 - цикле лимонной кислоты 413, 417
 - всасывание в кишечнике 545—547
 - гликолиз 394 и сл., 401
 - действие катехоламинов 1606
 - пролактина 1687
 - и выход АТФ 581
 - — полезной энергии 577
 - метаболизм этанола 781
 - образование CO_2 558, 579, 655
 - фосфорилиз гликогена 618
 - как источник ацетил-СoА 752
 - метаболизм, влияние кортизола 1617 и сл.
 - образование 935
 - из CO_2 582
 - — молочной кислоты 587—592
 - при гидролизе целлюлозы 49
 - поступление в клетки 547—549, 769
 - превращение в пальмитиновую кислоту 771
 - при гликолизе 557
 - схема метаболизма 361
 - толерантность 646—648
 - энергия, выделяющаяся при окислении 328, 352, 357
- D-Глюкоза 26, 44 и сл., 73
- моногидрат 30
- α -D-Глюкоза 30, 34, 41
- β -D-Глюкоза 30, 38, 42
- Глюкозамин 1177
- в плазме крови 1159
 - стимуляция включения в гликопротеиды кальцитонином 1571
- D-Глюкозамин в полисахаридах 48
- α -Глюкозаминидаза 1496
- Глюкозаминилфосфатидилглицерин 71
- Глюкозамин-6-фосфат 658, 840
- α -Глюкозо- β -глюкозил (α -генциобиозил) 1022
- α -Глюкозидаза, оптимум pH-действия 260
- β -Глюкозидаза 797
- α -1,4-Глюкозидаза 640
- Глюкозидуронидазы 1395
- α -Глюкозиды 47
- β -Глюкозиды 47
- α -Глюкозил 1022
- β -Глюкозил 1022
- Глюкозо-1,6-дифосфат 621
- Глюкозилтрансфераза 1130
- Глюкозооксидаза 38
- Глюкозо-1-фосфат 620 и сл.
- и гликоген-фосфорилаза 621—623
 - образование 618, 626
 - превращения в гликоген 550, 638
 - — сахарозу 695
 - при фотосинтезе 689, 696—698
 - свободная энергия гидролиза 349
- Глюкозо-6-фосфат 460, 462, 599, 601, 604 и сл., 628—631, 637 и сл., 771, 1232, 1298
- в реакциях гликолиза 559 и сл., 594
 - синтезе инозита 1753
 - гидролиз 345, 556 и сл., 634
 - и гликогенфосфорилаза 622
 - нисулин 1636, 1640
 - метаболизм углеводов 549—552
 - окисление пировиноградной кислоты 579 и сл.
 - как источник глюкозы 642
 - образование 553—555, 626
 - из глюкозо-1-фосфата 620
 - при гликогенолизе 617
 - — фотосинтезе 689, 699
 - превращение в фруктозо-6-фосфат 562
 - — лактат 550, 556
 - — инозит 655
 - участие в альдозо-кетозных превращениях 648 и сл.
- α -D-Глюкозо-1-фосфат 42
- образование 618, 627
 - фосфорилирование 287
- Глюкозо-6-фосфатаза 556, 588, 639, 645, 1552, 1617
- дефекты 640
 - ковалентный катализ 295
 - при гликолизе 560
 - синтез в условиях голодания 598
- Глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа 600 и сл., 606, 1121, 1290, 1552, 1680
- Глюкозофосфатизомераза 1289
- Глюкозо- α -1,6-фруктоза 544

- Глюкозурия 643, 780, 1395 и сл., 1558, 1608, 1618, 1640, 1693, 1695
 Глюкокиназа 555, 560, 638, 646, 1553
 влияние инсулина 1640
 Глюкокортикоидные гормоны 598
 Глюконеогенез 552 и сл., 587—599, 1618, 1644
 влияние катехоламинов 1606
 — АСТН 1680
 регуляция 592—599
 стимуляция глюкагоном 1646 и сл.
 — паратормоном 1568
 D-Глюконовая кислота 37, 45
 δ-Глюконолактон 38
 α-D-Глюкопираноза 31 и сл., 36
 β-D-Глюкопираноза 31 и сл.
 α-D-Глюкопиранозил-β-D-фруктофуранозид *см.* Сахара
 α-O-α-D-Глюкопиранозил-D-глюкопираноза *см.* Мальтоза
 Глюкоцеребброзидаза (глюкосфинголипиды) 73, 1118
 β-Глюкуронидаза 1273, 1362, 1496
 D-Глюкуронил-2-сульфат 1482
 Глюкуронилтрансфераза 1120
 Глюкуроновая кислота 656, 911, 965, 1489, 1555
 в олигосахаридах 661
 образование 654
 D-Глюкуроновая кислота 37 и сл., 462, 654, 1482, 1489, 1756
 в полисахаридах 48
 образование 1753
 цис-Гомоаконитовая кислота 861
 Гомоаргинин 1097
 Гомованилиновая кислота 927
 Гомогенат 390
 Гомогентизатоксигеназа 507, 952
 Гомогентизатоксидаза 953, 1118
 Гомогентизиновая кислота 509, 952 и сл., 1000, 1117, 1756
 в метаболизме тирозина 951 и сл.
 — моче 1390, 1398
 Гомоизолимонная кислота 861
 Гомо-γ-линоленовая кислота 766, 791
 Гомополисахариды 25, 48—51
 синтез 695—699
 Гомопротокатеховая кислота 927
 Гомосерин 181, 854
 в метаболизме метионина 945 и сл.
 дезаминирования 896
 лактон 181
 образование из цистатинина 943 и сл.
 Гомосериндегидрогеназа 854
 Гомосеринкиназа 855
 Гомосерин-сукциниллаза 854
 Гомосерин-траисацетилаза 854
 Гомоцистеин 885, 1752
 в метаболизме метионина 945
 дезаминирование 896
 образование 854, 894
 переметилирование 916 и сл.
 Гомоцистеин-метилтрансфераза (метионин-синтаза) 854
 Гомоцистинурия 886, 944
 Голодание 644
 и регуляция гликолиза 598 и сл.
 — физиологическая роль гликогена 636—639
 Гольджи аппарат 381, 1178, 1342—1344, 1444, 1488 и сл., 1531, 1670
 Гонадотропины 1532, 1683—1690
 биологические аспекты действия 1686—1688
 влияние мелатонина 1670
 механизм действия 1688—1690
 секреция 1664 и сл.
 стимуляция биосинтеза андрогенов 1577
 химия 1685 и сл.
 Гормоны
 влияние на мобилизацию липидов 773 и сл.
 в метаболизме кальция и фосфата 1499
 гипоталамические регуляторные 1537
 желудочно-кишечного тракта 1352—1355, 1357
 — — аминокислотные последовательности 1353
 — — действие 1362—1364
 и действие алкоголя 781
 как первичные регуляторы метаболических процессов 1090 и сл.
 лимфоцитами стимулирующие (LSH) 1655
 механизм действия 1538—1541
 модификация аминокислот 1037
 при трансплантации тканей 1299
 см. также индивидуальные
 регуляторные *см.* Регуляторный гормон
 регуляция клеточного метаболизма 364
 — секреции 1536—1538
 роста *см.* Ауксин, Соматотропин
 — регуляторный 1537
 стимуляция выделения панкреатического сока 1357
 структура 1530—1536
 Гоше болезнь 796 и сл., 1118
 Грамицидин S, синтез 910 и сл.
 Грамицидин-синтаза 910 и сл.

Гревса болезнь 1558

Грибы

- клеточные стенки 670
- медьсодержащие оксиды 505
- нитритредуктазы 836
- синтез лизина 858 и сл.
- цитохром *c* 1101

Гриппа вирус 1126 и сл., 1142 и сл.

Гуанидин 181

- денатурация белков 99

Сакагучи реакция 119

Гуанидингидрохлорид

- денатурация белков 204
- при выделении пептидов 182
- определения субъединичной структуры белков 170

 γ -Гуанидинобутиральдегид 958 γ -Гуанидинобутирамид 513, 958

Гуанидиновая группа 106, 138, 181

 γ -Гуанидиномасляная кислота 958, 1460

Гуанидиноуксусная кислота 894, 915 и сл.

Гуанидицитратметилтрансфераза 915

 γ -Гуанидомасляная кислота 1460

Гуанилатсинтетаза 975

Гуанилатциклаза 347

Гуанин (2-амино-6-оксипурин) 209, 994, 1006

- в метаболизме мозга 1463
- составе ДНК 216 и сл.
- — *tapetum lucidum* 1518
- катаболизм 992—995
- участие в образовании двуспиральной структуры 218—221

Гуанозин 234, 994

- в синтезе рибофлавина 1728

Гуанозиндезаминаза 993

Гуанозиндифосфат (GDP) 212, 744, 895

- в микротрубочках 384
- восстановление 983 и сл.
- в биосинтезе пуриновых нуклеотидов 975, 978
- белка 1049—1052
- энергетический выход цикла лимонной кислоты 439
- ингибирующее действие 987
- при регуляции гликолиза 594

Гуанозиндифосфат-(5'-дезоксиденозил)кобинамид 1749

Гуанозиндифосфатманноза 657, 667

Гуанозиндифосфатные эфиры (GDP-X) 651

Гуанозиндифосфатфуктоза 657, 660

Гуанозин-5'-монофосфат (GMP) 212, 840, 977 и сл., 994

- в метаболизме мозга 1463
- синтезе витамина B_{12} 1749

образование 976

Гуанозинтрифосфат (GTP) 212, 408, 574, 884, 895 и сл., 975, 978, 1419, 1457

в биосинтезе фолиевой кислоты 1744

— — витамина B_{12} 1749

— — рибофлавина 1728

— микротрубочках 384

— синтезе белка 1048—1052, 1054

— — РНК 1067

— — с IMP 347

при глюконеогенезе 588—590

— образовании фосфоенолпирувата 584 и сл.

Гуанозин-3',5'-цикломонофосфат

(сGMP) 365—368, 370, 1358, 1450

синтез 347 и сл.

D-Гулоза 26

L-Гулоновая кислота 654 и сл., 1756

L-Гулонолактон 1756

Дансилхлорид (1-диметиламинонафталин-5-сульфонилхлорид) 175

Дауна синдром 1122

Диоксид углерода

в метаболизме биотина 1741

— — липидов 778

— панкреатическом соке 1356 и сл.

— слезах 1348

— цикле лимонной кислоты 413—415

включение в состав углеводов 16

влияние на связывание гемоглобина с кислородом 1238 и сл.

диагностика тиаминовой недостаточности 1726

и биосинтез пропионовой кислоты 610 и сл.

— основной метаболизм 359 и сл.

— почечная экскреция 1379 и сл.

— синтез жирных кислот 760

— — нуклеотидов 969, 973

— хлоридный сдвиг 1251

ингибирование тиреоидной пероксидазы 1559

образование 292, 394 и сл., 402, 412

— из глицина 938

— — глюкозы 558, 642 и сл., 655

— — карбоксиглутаминовой кислоты 1186

— — пирувата 580, 771

— — урсонных кислот 655

— — фитановой кислоты 749

— при брожении 558

— — взаимодействии аминокислоты с нингидрином 118

— — глюконеогенезе 587, 589, 591

- — переваривании углеводов 543
- — регуляции pH жидкостей организма 1316—1321
- — сбраживании сахара 239
- — связывании железа 1174
- подкисление мочи 1377 и сл.
- регуляция гликолиза 597
- транспорт 1245 1251
- фиксация 683—687 *см. также* Фотосинтез
- малик-ферментом 585 и сл.
- ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан) 512, 514, 1116
- Дегалактогликопротеиды 1177
- Дегалогеназа 1550
- Дегидрирование 330
- Дегидроаланин 943
- в метаболизме серина 938
- Дегидроаскорбиновая кислота 334, 519, 1755, 1757
- L-Дегидроаскорбиновая кислота 1755
- Дегидрогеназы
- восстановление альдегидов и кетон-нов 498
- использование пиридиннуклеотидных коферментов 461
- конформация 459
- коферменты 395—397 *см. также* NAD; NADP
- молекулярная масса 465
- образование тройных комплексов 465
- свойства 459—462
- Дегидроизоандростерон (3 β -окси-5-андростен-17-он) 1576, 1578, 1580, 1609, 1626
- 11-Дегидрокортикостерон 1615
- метаболизм 1614
- Дегидролизиннорлейцин 1477
- 3-Дегидросфинганин 792
- Дегидропиридинатсинтаза 859
- 5-Дегидрохиновая кислота 863
- 7-Дегидрохолестерин 81, 803 и сл., 1766, 1768
- образование 808
- Дегидрошикимат 462
- 5-Дегидрошикимовая кислота 863
- Дезамидаза 957
- Дезокси-3'-адениловая кислота *см.* dAMP
- 5'-Дезоксиаденозин 1747 и сл.
- Дезоксиаденозиндифосфат 983
- 5'-Дезоксиаденозилкобаламинфосфат 1749
- 5'-Дезоксиаденозилкобамид 1749
- Дезоксиаденозин-3'-монофосфат *см.* dAMP
- Дезоксиаденозин-5'-монофосфат *см.* dAMP
- Дезоксиаденозинтрифосфат 884
- 3 α ,17 β -Дезокси-5-андростан, гидроксиль-рование 514
- 1-Дезокси-1-(N-валил)фруктозо-6-фос-фат 1232
- 6-Дезоксигалактоза 545
- Дезоксигексозы, образование 656 и сл.
- Дезоксигемоглобин 1034, 1221, 1224, 1240
- 1-Дезоксиглюкоза 545
- 6-Дезоксиглюкоза 545
- Дезоксигуанозиндифосфат 983
- Дезоксигуанозинмонофосфат (dGMP; дезоксигуаниловая кислота) 212
- Дезоксигуанозинтрифосфат 884
- 3-Дезокси-2-кето-7-фосфо-D-арабино-гептулонозат-синтетазы 862
- 3-Дезокси-2-кето-7-фосфо-D-арабино-гептулонозонавая кислота 862 и сл.
- 11-Дезоксикортизол 1610
- 21-Дезоксикортизол 1610
- 11-Дезокси-17-кортикостерониды 1613
- Дезоксикортикостерон (DOC) 1388, 1610, 1620, 1626
- активность 1615, 1629
- H₄-Дезоксикортикостерон (H₄-DOC) 1627
- 5-Дезокси-5'-S-(метилтиопропиламин-сульфонийаденозин) 932
- D-Дезоксирибоза, образование 608
- 2-Дезокси- α -D-рибоза 39
- D-2-Дезоксирибоза (α -D-2-дезоксирнбо-фураноза) 210
- Дезоксирибонуклеаза 1130 и сл.
- в секрете поджелудочной железы 1357
- панкреатическая
- в синтезе РНК 1067
- гидролиз ДНК 991
- Дезоксирибонуклеаза 1131
- в секрете поджелудочной железы 1357
- Дезоксирибонуклеаза I, специфичность 219
- II, специфичность 219
- Дезоксирибонуклеозиды 210 и сл.
- α -D-2'-Дезоксирибофураноза (D-2'-дез-оксирибоза) 211
- Дезоксисахара 38 и сл.
- Дезоксиуридиндифосфат (dUDP) 983
- Дезоксиуридинмонофосфат (dUMP) 985
- Дезоксиуридинтрифосфат (dUTP) 1021
- Дезоксиуридинтрифосфатдифосфогидро-лаза (dUTPаза) 985
- Дезоксикислотная кислота 82, 92, 419, 807, 1361

- Дезоксицитидилатгидролаза 985
 Дезоксицитидилатоксиметилаза 1130
 Дезоксицитидиндезаминаза 1135
 Дезоксицитидиндифосфат 983
 Дезоксицитидинмонофосфат (dCMP) 212, 985, 1021 и сл.
 Дезоксицитидинмонофосфатоксиметил-аза 1021
 Дезоксицитидинтрифосфат 985, 1021 и сл.
 Дезоксицитидинтрифосфатаза 1130
 Дезоксицитидинтрифосфатпирофосфатаза 1021 и сл.
 Деканоевая кислота 1367
 Декарбоксилаза ароматических аминокислот, функции 926 и сл.
 Декарбоксилаза ароматических L-аминокислот 1602
 ингибирование 1608
 Декарбоксилаза кетокислот 1119
 Декарбоксилазы аминокислот 924 и сл.
 Декстраны 155—158
 5-Деметоксиубихинон-9 952
 Демостерин 803 и сл., 1453
 Дентин 1506, 1511
 Депсинпептиды 425 и сл.
 Дерматансульфат (хондроитинсульфат В) 1482, 1485, 1487—1489, 1496
 Десиалогликопротеид 1176 и сл.
 Десмин 1417
 Десмозин 1037 и сл., 1470, 1480 и сл., 1719
 образование 1470
 Десмолаза 1626
 Дестиобиотин 1741
 Детергенты 1276, 1413 *см. также* Сурфактанты
 при переваривании и всасывании липидов 731—735
 Деформилаза 1047
 Дефосфо-СоА 990
 Дефосфо-СоА—киназа 990
 Диабет 644 и сл., 739, 813
 и активность фосфоенолпируваткарбоксилазы 770
 — метаболизм липидов 775
 — тучность 812
 искусственный у животных 208
 лечение 1123
 младенческий 1119
 сахарный 779 и сл.
 экспериментальный 565
 6-Диазо-5-оксо-L-аминогексановая кислота 971, 976, 979
 Диазотированная сульфаниловая кислота 119, 1274
 Диалуровая кислота 1772
 Диаммагнитные молекулы 333
 Диаминоксидаза 505 и сл., 896, 926
 7,8-Диаминопелларгоновая кислота 1741
 L,L- α , ϵ -Диаминопимелиновая кислота 860
 1,3-Диаминопропан в метаболизме полиаминов 933
 Диамины 473
 Диафрагма, дыхание тканей 440
 1,2-Диацилглицерин 784—786
 образование 732, 768
 Диацилглицерины 62—67
 при всасывании липидов 735
 свойства 62—64
 N²,N³-дибензоилорнитин 912
 Дибромтирозин 1038
 3,5-Дибромтирозин в опорных белках 1481
 Дибутириладенозин-3',5'-цикломонофосфат 1584, 1691
 Дигалактозилглицерид 701, 703
 Ди Георга синдром 1657
 Дигидробиоптерин 387, 511
 Дигидробиоптеринредуктаза 511
 2,3-Дигидродипиколонат 859
 2,3-Дигидродипикололиновая кислота 860
 24,25-Дигидроланостерин 802 и сл.
 Дигидролипоамид в цикле лимонной кислоты 402 и сл.
 Дигидролипоат 473
 Дигидролипоялдегидрогеназа 403 и сл., 407
 флуоресцентные свойства 475
 Дигидролипоилтрансацилаза 403 и сл.
 Дигидронеоптеринтрифосфат 1743 и сл.
 Дигидрооротаза 979
 Дигидрооротат 473
 Дигидрооротатдегидрогеназа 485, 980
 Дигидрооротовая кислота 979 и сл.
 Дигидроптерин-редуктаза 887
 Дигидроптероевая кислота 1744
 Дигидротакхистерин 1767
 Дигидротестостерон (17 β -окси-5 α -андростан-3-он) 1575, 1581 и сл.
 5 α -Дигидротестостерон 1582
 Дигидрофсингозин (D-сфинганин) 72, 792
 Дигидротимин в метаболизме тимина 998
 Дигидроубихинон 430—432
 Дигидроурацил в метаболизме урацила 998
 Дигидроуридин 235
 5,6-Дигидроуридин 234
 Дигидрофолатредуктаза 889, 985, 1300
 Дигидрофолиевая кислота 1744
 Дигитоксигенин 85
 Дигитонин 419, 1527, 1646

- α , β -Дидегидротриптофан 964
 Дизопротилфосфорилхмотрипсин (ДФО-хмотрипсин) 299
 Дизопротилфторфосфат 299, 1441 и сл., 1426
 Диодтирозин 1038, 1546—1549, 1674
 3,5-Диодтирозин 1481, 1545
 3,3'-Диодтиронин 1545, 1550
 Дикарбоксилаттранслоказа 685 в митохондриях 421
 Дикарбоксилаты 422 и сл.
 S-(α , β -дикарбоксиэтил)цистеин 1516
 Дикарбоновые кислоты в митохондриях 590 и сл.
 гидролиз монофениловых эфиров 289
 L-Дикетогулоновая кислота 1755
 Дикумарин [3,3'-метилеи-бис-(4-оксикумарин)] 1185, 1191 в метаболизме витамина К 1776
 связывание с альбумином 1170
 N⁶,N⁶-Диметиладенозин 234
 Диметиаллилпирофосфат 1761 в синтезе холестерина 800 и сл.
 n-Диметиламинобензальдегид 119
 2,2-Диметиламино-6-оксипурин (N²,N²-диметилгуанин) 235
 6,6-Диметиламинопурин (N⁶,N⁶-диметиладенин) 235
 5,6-Диметилбензимидазол 1747—1749
 5,6-Диметилбензимидазолкобаламидный кофермент 884
 Диметилглицин 917
 N²,N²-Диметилгуанозин 234
 N-Диметилкарбамоил-N-метилоксихинолиноид 1441
 e,N-Диметилиллизин 1025, 1037
 Диметил(оксиметил)аминополистирол 152
 6,7-Диметил-8-рибитиллюмазин 1729
 7,8-Диметил-10-рибитиллюмазин 1749
 Диметилсульфоксид 292
 Диметилфосфат, гидролиз 291
 Динейн 1423
 Диникотиноилорнитин 1733
 2,4-Динитрофенол 449
 Динюфлягелаты, фотосинтез 706
 Динуклеотидфосфат, связывание с РНКазой-S 311
 2,8-Диоксиденин 1399
 3 β ,17 β -Диокси-4-андростен 1578
 Диоксинацетон 25, 27
 Диоксинацетонфосфат 461, 567 и сл., 604, 608, 784 в процессе фотосинтеза 685
 — синтезе пиридоксина 1735 и сл.
 — — триацилглицеринов 767 и сл.
 восстановление 65, 435
 ковалентный катализ 206
 образование 566, 687—691
 при гликолизе 559
 — спиртовом брожении 577
 Диоксигеназа 506—508 в метаболизме витамина А 1761
 α , β -Диоксизовалериановая кислота в метаболизме валина 857 и сл., 5,6-Диоксиндол 954
 5,6-Диоксиндол-2-карбоновая кислота 954
 α , β -Диокси- β -метилвалериановая кислота 857
 3,4-Диоксиминдальная кислота 1604 и сл.
 2,4-Диоксипиримидин см. Урацил
 3,4-Диоксипролин 1038
 9,10-Диоксистеарновая кислота 61
 Диоксифенилаланин 334, 953 при лечении болезни Паркинсона 1602
 3,4-Диоксифенилаланин (ДОФА) 1601 и сл.
 L-3,4-Диоксифенилаланин (L-ДОФА) 1445
 Диоксифенилаланинхион 953 и сл.
 3,4-Диоксифенилэтиламин, гидроксирование 508 см. также Дофамин
 1,25-Диоксихолекальциферол 1500 и сл., 1569, 1769 в метаболизме костей 1507, 1510
 3 α ,7 α -Диокси-5 β -холестановая кислота 807
 7 α ,12 α -Диокси-4-холестен-3-он 807
 20 α ,20R-Диоксистерин 1577
 γ , δ -Диоксисалерат 921
 Диольные липиды 75
 Дипальмитилфосфатидилхоллин, значение ККМ 89 и сл.
 Дипептидаза 875 в кишечных секретах 1359
 Дипептиды, синтез 122, 124
 Дисахариды 25 непереносимость 1120
 Дисульфид внутрений 473
 Дисульфидная связь внутримолекулярная 109
 локализация 182—184
 Дисульфиды, восстановление 498
 5,5'-Дитио-бис-2-нитробензойная кислота (ДТНБ) 119 и сл., 1404
 Дитиотреитол 109
 Дитирозин 1481
 o-Дитирозин 1038
 Ди- α -токоферохинон 1773
 Дифенилэтиламин 43

- N,N-Дифенил-*p*-фенилендиамин (DPPD)** 1773
о-Дифенолы, образование 513
Дифосфатидилглицерин 69
1,3-Дифосфоглицерат 461
 в глюконогенезе 589, 591
 восстановление 646
 гидролиз 345 и сл.
 и выход АТФ 570 и сл., 578
2,3-Дифосфоглицерат (DPG) 572, 1238—1242, 1252, 1257—1259, 1289 и сл.
Дифосфоглицератмутаза 1291
1,3-Дифосфоглицериновая кислота 571
 образование 569
 при гликолизе 559
 электродный потенциал 334
2,3-Дифосфоглицеромутаза 1290
Дифосфоинозитиды 788
Дифтерийный токсин, ингибирование синтеза белка 1054
Дихлорфенилдиметилмочевина (ДХММ) 715, 718
2,6-Дихлорфенолиндифенол 1755
 электродный потенциал 334
Дициклогексилкарбодиймид 122
Диэтиламиноэтилцеллюлоза 152
Диэтилбарбитуровая кислота, значение pK 114
Диэтилдитиокарбамат 506
Диэтил (2-оксипропилен) аминоэтилен-декстран 152
Диэтилстильбестрол (4,4'-диоксид- α,β -диэтилстильбен) 1593
Длительно действующий стимулятор (LATS) 1676 и сл.
ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) 214—232, 999, 1210
 ассоциация с гистонами 1091
 вирусная 1125—1128
 — двухнитчатая 1128—1137
 — одонитчатая 1137—1139
 двухспиральная структура 218—221
 денатурация 223—226
 дрожжевая 1024, 1113
 значение умеренно повторяющихся последовательностей 1026—1030
 и действие прогестерона 1595 и сл.
 — механизм действия стероидных гормонов 1540
 — структура белка 1033 и сл., 1039, 1100—1114
 — — хромосом эукариот 1024—1026
 идентификация 213
 как материальный носитель генов 1000—1005
 комплементарность 1080
 межнуклеотидные связи 214 и сл.
 митохондриальная 453
 модификация и рестрикция 1021—1024
 мутации 222 и сл.
 плотность 223
 повторяющиеся последовательности 1026—1030
 размер 227—229
 рекомбинация 1031—1033
 ренатурация 226 и сл.
 репликация 1005—1031
 — влияние андрогенов 1582 и сл.
 — и постоянство аминокислотной последовательности белков 1095 и сл.
 — — репарация повреждений 1019—1021
 — топология 1000—1010
 сахарный компонент 210
 связывание с белками 230—232
 — — комплексом белок-стеронд 1624
 синтез 987
 — блокирование 991
 — и клеточный цикл 1091 и сл.
 — — недостаточность фоллиевой кислоты 1745 и сл.
 — стимуляция 1568, 1641, 1694
 — химический 1033
 синтетическая 221 и сл.
 состав 216 и сл.
 структура бактериофага Φ X174 1137
 — вируса SV40 1132, 1134
 топология 229 и сл.
ДНК-лигаза 1015—1019, 1032, 1596
 бактериофага T4 1130
 вируса SV40 1135
 из *E. coli* 471
 при репарации ДНК 1020 и сл.
ДНК-полимераза 1583, 1596
 бактериофага T4 1130
 вируса SV40 1135
 прокарнот 1010—1013
 эукариот 1013 и сл.
 I 1011 и сл., 1015, 1017, 1021
 II 1012 и сл.
 III 1012 и сл., 1017 и сл.
 α -ДНК-полимераза 1013, 1583
 ДНК-связывающий белок 1018, 1130
***n*-Додекановая кислота (лауриновая кислота)** 56, 63
Додеканойл-СоА-синтетаза 744
Додецилсульфат натрия (SDS), свойства 89
Докозагексасеновая кислота 765

- n-Докозановая кислота** (бегеновая кислота) 56
- Долихолфосфат** в синтезе олигосахаридов 667 и сл.
- ДОФА** (3,4-диоксифенилаланин), образование 927, 953 и сл.
- L-ДОФА** (L-3,4-диоксифенилаланин), применение в медицине 513, 927
- ДОФА-декарбоксилаза** 1602
- Дофамин** (3,4-диоксифенилэтиламин; o-окситирамин) 513, 927, 1601 и сл., 1608
- Дрожжи** 11 и сл., 460, 1004, 1705
альдолаза 567
биосинтез аминокислот 844
биотин 1740
витамин B₆ 1738
гликолиз 595
глутатионредуктаза 477—479
ДНК 1024, 1113
дыхание 494
клеточные стенки 670
нуклеотидная последовательность, аланиновой тРНК 236
образование инозита 1753
пальмитат-синтетаза 754
пантотеновая кислота 1739
пиридиннуклеотиды 988
пируваткиназы 575
размер ДНК 288
РНК-полимераза 1069
синтез инозита 656
— лизина 862
— триптофана 866
стерин 82
тРНК 1041 и сл.
фиксация аммиака 838
флавопротенды 473
фосфоглюкомутаза 1100
эргостерин 1766
- Дыхание**
контроль 441 и сл.
тканей 439—441
- Дыхательный коэффициент (ДК)** 360
- dAMP** (дезоксадеозин-3'-монофосфат; дезоксадеозин-5'-монофосфат) 211 и сл.
- dCMP см.** Дезооксцитидинмонофосфат
- dGMP см.** Дезоксигуанозинмонофосфат
- Енолаза** 561, 572 и сл.
- Еноил-АПВ-редуктаза** 757
- Еноил-СоА-гидратаза** (кротоназа) 745 и сл.
- Еноилировиноградная кислота**, образование 573
- 3-Еноилпирувилшкимат-5-фосфат** 863
- Желатина** 1473
- Железо** 517, 917, 1165, 1174, 1224
активация альдолазы 567
в биологических процессах окисления 457
— молоке 1366
— моче 1384
— плазме крови 1160
— составе гем-оксигеназ 517
— — дегидрооратдегидрогеназы 485
восстановление 330, 520
всасывание в кишечнике 1294 и сл.
и окисление жирных кислот 749
— синтез цистеина 886
как необходимый компонент пищи 1704, 1707, 1717, 1719
метаболизм 1292—1297
накопление в печени 1713
при образовании желчных пигментов 1271
— окислении гомогенизированной кислоты 952
— — моносахаридов 44
— синтезе гема 922—924
— фиксации азота 835
соли жирных кислот 86
специфическое связывание с белками 138.
транспорт 1296
удаление из ферритина 1757
участие в переносе электронов 495.
- Железо-α-кетоглутаратдиоксигеназы** 508
- Желзосеропротейды** 480, 503 и сл. *см. также Ферредоксин*
- Железосероцентры флавопротендов** 479—487
- митохондрий** 485—487
- Железосодержащие диоксигеназы** 507, 509
- Железы внутренней секреции** 18
- Желтуха** 1119, 1274 и сл., 1390
гепатоделлюлярная 1398
гомолитическая 1286
и дефицит протромбина 1185
новорожденных 1119, 1275
- Желудочно-кишечный тракт** 1733
бактерии 1708
действие простагландинов 829
влияние гормонов 1532—1535
— катехоламинов 1607
— панкреатической полипептидазы 1649
— паратгормона 1569 и сл.

- нарушение всасывания углеводов 1616
- Желудочный ингибирующий пептид (GIP)** 1363
- Желудочный сок**
анализ 1755 и сл.
групповые вещества крови 1281
объем 1313
свободный иод 1540
секреция 1351—1356
потери 1328
электролитический состав 1313
рН и концентрация электролита 1345
- Желчно-каменная болезнь** 735, 805
- Желчные камни** 735, 805, 1362
- Желчные кислоты** 82 и сл., 806 и сл., 1360 и сл.
- Желчные пигменты** 1361 и сл.
— в природе 1275
— образование 1270—1274
- Желчный пузырь** 805
- Желчь** 1313, 1345, 1359—1362
и всасывание липидов 734 и сл.
— переваривание липидов 731
стероиды 735
- Животные**
изучение метаболизма 386
конечные экскретируемые продукты пуринового метаболизма 997
урикотелические и уреотелические 997
- Жидкости организма см. также** Внеклеточная жидкость
компартиментализация 1302 и сл.
состав 1303—1307
- Жидкостная хроматография** 145, 149
- Жириная кислота-СоА-лигаза** 1641
- Жирные кислоты** 55—62
биосинтез 753, 756
в желчи 1361
— крови 736 и сл.
— мозге 1464
— нервной ткани 1454
— плазме крови 1159
— — влияние катехоламинов 1606
— цикле лимонной кислоты 413
взаимопревращения 763—767
влияние глюкагона на синтез 1647
— липотропинов 1696
— окситоцина 1669
— соматотропина 1693
— АСТН 1681
всасывание в кишечнике 733 и сл.
ГЖХ метиловых эфиров 64
- и путь глиоксиловой кислоты 609 и сл.
ингибирование пируваткиназы 574
как источник энергии при мышечных сокращениях 1421
метаболизм, влияние инсулина 1641
насыщенные 55—57, 810
ненасыщенные 57—63, 509
образование при гидролизе нейтральных жиров 64
окисление 16, 645, 742—752
— в митохондриях 421
реакции 60 и сл.
пероксидазы 509
полиненасыщенные 1714 и сл.
— как незаменимый компонент пищи 1704
— окисление при недостаточности витамина Е 1773
синтез 580, 587, 590—592, 607, 752—762, 769
— в митохондриях 760
транспорт 1162
— ацильных групп 917
характеристика смесей 61 и сл.
этерификация 60
- Жирные окислительные кислоты, синтез** 762
- Жировая ткань** 643, 753, 756, 769—773
влияние глюкагона 1646
— гормонов 1532—1535
— инсулина 1637 и сл., 1641
— липотропина 1696
— соматомедина 1695
— АСТН 1681
— ТШН 1677
гликолиз 593
глюкозный катаболизм 605
окисление фосфоглюконата 605
содержание глюкогена 636
— жирных кислот 552
— сАМР 826
триацилглицерины 739
у китов 741
- Заболевание «соскользнувших сухожилий»** 1718
- Заболевания, биохимия** 22 и сл.
- Закон сохранения энергии** 324 и сл.
- Защитные группы в пептидном синтезе** 121—124
- Зеленые водоросли, полисахариды** 614
- Зимогены** 200, 872 и сл., 1179, 1531, 1536
активация 277—279
- Зимостерин** 803 и сл.
- Змеиный яд** 895, 1192 и сл., 1389, 1438, 1456

- флавопротеидные оксидазы 503
 флавопротеиды 473
 Зоб 1119, 1123
 Зоинный электрофорез 163
 Зрение
 влияние витамина А 1763 и сл.,
 1777 и сл.
 дневное 1519
 колбачковое 1526 и сл.
 ночное (тусклое) 1519
 палочковое 1519—1524
 фотохимия 1518—1527
 Зрительный нерв 1465
 — порог 1522 и сл.
 — пурпур (родопсин) 1519—1527

 Изетионовая кислота 942
 Измельченная ткань 386
 Изнурение 1651
 Изоандростерон (3 β -окси-5 α -андростан-
 17-он) 1580
 Изобутилхлоркарбонат 123
 Изобутилхлорформат 122
 Изобутирил-СоА
 в метаболизме валлина 949
 при окислении жирных кислот 749
 — синтезе жирных кислот 762
 Изовалерат-СоА-дегидрогеназа 1119
 Изовалерацемия 950, 1119
 Изовалериановая кислота 950
 Изовалерил-СоА 762, 949 и сл.
 Изодесмозин 1037 и сл., 1719
 в коллагене и белке эмали 1470
 — ресилине 1481
 — эластине 1470, 1480
 Иононная точка 115
 Изокапроновый альдегид 1577
 Изолейцин 104, 108, 194, 1039, 1044
 в коллагене, эластине и белке эма-
 ли 1470
 — плазме крови 1159
 всасывание в кишечнике 876
 как незаменимая аминокислота 879
 — необходимый компонент пищи
 1704, 1709, 1712
 кодон 1057
 метаболизм 948—950
 при транскрипции 1074—1076
 синтез 844, 855, 857
 содержание в белках 169
 L-Изолейцинамид, гидролиз 283
 Изолимонная кислота 399, 609
 накопление в костях 1569
 образование 405 и сл.
 Изомальтоза 50, 1120
 Изомеразы 648, 650, 689
 действие 245
 Изоникотиновая кислота 1779
 Изоникотиноилгидразид (изониазид)
 1737
 №-Изопентениладенозин 234 и сл.
 №-Изопентенил-2-метилтиоаденозин 234
 Изопентенилпирофосфат (IPP) 800 и сл.,
 1761
 Изопикническое центрифугирование в
 градиенте плотности 223
 Изопрен 76
 α -Изопропилаблочная кислота 859
 β -Изопропилаблочная кислота 859
 Изотиоцианат 1560
 Изотопные индикаторы при изучении
 метаболизма 390—392
 Изотопин, аминокислотная последова-
 тельность 1108
 Изоферменты 467
 Изоцитрат 438, 460 и сл., 463
 в цикле лимонной кислоты 415 и сл.
 при транспорте метаболитов через
 митохондриальную мембрану 423
 регуляция синтеза липидов 756
 Изоцитратдегидрогеназа 406
 в митохондриях 421
 — мозге 1458
 — цикле лимонной кислоты 416
 действие АСТН 1680
 регуляция метаболизма жирных
 кислот 770
 Изоцитрат-лиаза 609
 Изoeлектрическая точка
 белков 125
 биполярных ионов 115
 пепсиногена 873
 Идентификация
 COOH-концевых остатков белков
 177
 NH₂-концевых остатков белков 173—
 177
 Идиопатическая пентозурия 655, 1396
 D-Идоза 26
 Идуронатсульфатаза 1496
 α -L-Идуридаза 1118, 1496
 Идуриновая кислота 661
 L-Идуриновая кислота 652, 1482, 1486—
 1489
 Имидазол 1560
 значение рК 114
 Имидазолацетолфосфат 868
 Имидазолглицерофосфат 866, 869
 Имидазолглицерофосфат-дегидратаза
 1033
 Имидазолпировиноградная кислота в ме-
 таболизме гистидина 960
 Имидазолон-3-пропионат 959

- Имидазолпропионат-гидролаза 959
 Имидазолпропионовая кислота 960
 Имидазолуксусная кислота 960
 Имидазольная группа 106
 значение рК 138
 4-Имино-2-метил-1-нафтохинон 1775
 Иммуная недостаточность 1657
 Иммуноглобулины 1197—1211, 1493
 в молоке 1369
 гликозидные связи 662
 количество субъединиц 171
 номенклатура и первичная структура 1197—1203
 реакция антиген — антитело 1206 и сл.
 слияние генов 1109 и сл.
 структура олигосахаридов 665
 третичная и четвертичная структуры 1203—1205
 эволюция 1210
 Иммуноэлектрофорез 1158
 Импотенция 1683
 Ингибин 1585 и сл.
 Индикан 965, 1394 и сл.
 Индоксил 48, 964, 1394
 Индоксилсульфат 965
 Индол 43, 108, 964 и сл.
 реакция с альдегидами 119
 Индолиламинидоксидаза 507
 Индолацетуровая кислота 964
 Индолмолочная кислота 964
 Индолпировиноградная кислота, декарб-
 окислирование 928 и сл.
 Индолуксусная кислота 964
 образование 928—930
 Индол-5,6-хинон 953 и сл.
 Индуцированное соответствие 288
 Индуцированный резонансный перенос
 энергии 701
 Инозин 234, 994
 Инозинат 461
 Инозинатдегидрогеназа 975
 Инозиниказа 974
 Инозин-5'-монофосфат (IMP; инозино-
 вая кислота) 991, 994, 1419
 в метаболизме мозга 1463
 и переносимость фруктозы 653
 при синтезе пуриновых нуклеотидов
 974—978
 Инозиновая кислота 213
 Инозинтрифосфат (ITP) 590
 Инозит 638, 1753 и сл.
 в митохондриях печени 420
 образование 656
 Инозиттексафосфат (фитиновая кислота)
 1500, 1720, 1753
 Инозитолоксигеназа 656
 Инозитфосфоглицериды 1754
 Инсектициды
 алкилфосфаты 1441
 ДДТ 512, 514
 Инсулин 124, 827, 1363, 1459, 1532,
 1632—1644
 белок-предшественник 200
 влияние кортикостероидов 1616,
 1618
 — на концентрацию глюкозы в кро-
 ви 643
 — — метаболизм липидов 1641
 — — углеводов 1640
 — мобилизацию липидов печени
 775
 — — поступление глюкозы в клетки
 769
 — — синтез белков и нуклеиновых
 кислот 1640 и сл.
 — — скорость синтеза белков 1090
 — — — тирозинаминотрансфе-
 разы 883
 — — — тирозин-глутамат—ами-
 нотрансфераза 951
 действие 1497, 1539, 1619, 1637—
 1644, 1689
 — протеолитических ферментов 179
 и сл.
 конформация 1035
 недостаточность 638, 1119, 1641—
 1644
 освобождение адреналина 1601
 секреция 1354, 1635 и сл.
 — влияние GIP 1363
 — регуляция 1537, 1636 и сл.
 — стимуляция гормоном роста 1693
 — — церуллином 1358
 — — АСТН 1681
 синтез в островковых клетках
 1632—1635
 содержание аминокислот 169
 субъединичная структура 171 и сл.
 сходство с релаксином 1598
 химия 1632
 Инсулиназа 1643
 Интактный организм 385
 Интегральные белки плазматических
 мембран 370—374
 Интер- α -глобулин 1550
 Интерстициальная жидкость 1311, 1314
 и сл., 1339 и сл.
 объем 1303
 секреция 1341—1344
 состав 1304, 1306
 рН 1316
 Интер- α -трипсиновый ингибитор 1163,
 1170, 1192

- Интерферон 1145
 Инулин 614, 1338
 клиренс 1373 и сл.
 Иод 1548
 в плазме крови 1160
 как необходимый компонент пищи 1717
 накопление в щитовидной железе 1540
 недостаток 1123
 распределение 1675
 реутилизация 1550
 связанный с белками 1551, 1556
 тиреоидный 1557
 — экскреция 1556 и сл.
 Иодид
 как антигипотиреоидный агент 1559 и сл.
 при гипо- и гиперфункции щитовидной железы 1557—1559
 Иодопсин 1527
 Иодосодержащие соединения щитовидной железы 1543—1550
 3-Иодтирозин 1481
 Иодтирозиндегалогеназа 1119
 Иодтиропиновиноградная кислота 1557
 Иодуксусная кислота
 алкилирование пептидов 183
 ингибирование секреции желудочного сока 1352
 при гликолизе 560
 Ион аммония 110
 значение pK_a 114
 образование из формиминоглутаминовой кислоты 959
 электродный потенциал 334
 Ионообменная хроматография 145, 151—155
 носители 152
 Ионофор 1413
 Ионы *см. также индивидуальные ионы*
 в плазме крови 1160
 и осмотический эффект 1169
 изоэлектрическая точка 115
 при проведении нервного импульса 1428 и сл.
 транслокация 443 и сл.
 Кадаврин (1,5-диаминопентан) 230, 930
 Казеин 1366, 1368 и сл.
 биологическая ценность 1710
 оптимум pH 260
 синтез, торможение прогестероном 1689
 — ускорение пролактином 1689
 энергия активации гидролиза 258
 α -Казеин 1368
 β -Казеин 1368
 γ -Казеин 1368
 κ -Казеин 1368
 Какодилловая кислота, значение pH 114
 Каллидин 1389
 Калликреины 1189, 1192, 1389
 Каллиноген 1188 и сл.
 Кальсеквестрин 1413
 Кальциевый насос 377
 Кальций 1212, 1299, 1428, 1682, 1720, 1754
 активация диненна 1423
 в желчи 1360
 — костной ткани 1503—1511
 — метаболизме витамина D 1768 и сл.
 — — — K 1776
 — микротрубочках 384
 — молоке 1366 и сл.
 — моче 1382, 1391 и сл.
 — панкреатическом соке 1357 и сл.
 — процессе свертывания крови 1179—1192
 — слюне 1351
 — эритроцитах 1273
 введение в организм 37
 влияние на секрецию глюкагона 1645
 и действие кальцитонина 1571—1573
 — — паратгормона 1568—1574
 — — TSH 1679
 — гиперкальцемия 1502
 — ингибирующее действие соматостатина 1648
 — киназа фосфолипазы 623
 — механизм действия гормонов 1539
 — образование мочевых камней 1398 и сл.
 — простагландины 831
 как необходимый компонент пищи 1704, 1717, 1766
 метаболизм 1499—1502, 1592
 — влияние кортикостероидов 1620 и сл.
 Кальций-зависимая АТРаза 1499 и сл.
 Кальций-магний-АТРаза 1410
 Кальцийсвязывающие белки
 область гидрофобных взаимодействий 195
 отсутствие β -структуры 193
 скручивание полипептидной цепи 189
 α -спираль 190
 Кальцитонин 1532, 1543, 1570—1574
 влияние на костную ткань 1509—1511
 Кальциферол (витамин D₂) 1766

- Кальция**
 карбонат 1507
 оксалат, в составе мочевых камней 1398 и сл.
 фитат 1754
 фосфат 1323 и сл., 1398
 — в осадке мочи 1390
 — в составе кости 1503
 всасывание в кишечнике 1500
- Камни**
 в желчных протоках 1351
 — слюнных протоках 1351
 желчные, состав 1361 и сл.
 мочевые 1398 и сл., 1573
 почечные 995
- Камфора** 76
 окисление 515
- Капилляры**
 природа обмена 1336—1339
 транспорт кислорода 1244
- Каприловая кислота** 56, 63
- Капсидные белки** 1132, 1134, 1139—1141
- Капсулярные**
 организмы 1002
 полисахариды 672
 — синтез 679
- Каротиноиды** 77 и сл.
- Карбазол** 43
- Карбаминогемоглобин** 1239, 1246
- Карбамоиласпарагиновая кислота** 274
- N-Карбамоиласпарагиновая кислота** 979
- N-Карбамоилизомасляная кислота** 998
- N-Карбамоилпропионовая кислота** 998
- Карбамоилфосфат (CP)** 277, 901, 978 и сл.
 и биосинтез СТР 274
 синтез 841 и сл., 898
- Карбамоилфосфатсинтетаза (CPSaза)**
 841, 897 и сл., 978—980, 1119, 1463
 и синтез аргинина 868
 I 898, 1553
 II 898
- Карбоангидраза** 239, 1245, 1250 и сл., 1354
 в секрете поджелудочной железы 1357
 — слюне 1351
 влияние на метаболизм костной ткани 1508 и сл.
 и процессы печеночного транспорта 1387
 при подкислении мочи 1378
- Карбобензоксиглицилтриптофан (CGT)** 257
- Карбобензоксиглицилфенилаланин (CGP)** 257
- Карбобензоксиглутамилтирозин** 260
- Карбобензоксигруппа в пептидном синтезе** 121
- Карбоксиатрактилозид** 423
- n-Карбокси-N,N-диизопропилсульфон-амид (пробененид)** 1386, 1393
- Карбоксигемоглобин (HbCO)** 1225, 1253 и сл.
 при образовании желчных пигментов 1271
- γ-Карбоксиглутаминовая кислота** 1186 и сл., 1190
- Карбоксилаза** 1037
- β-Карбоксилат-ион** 106
- γ-Карбоксилат-ион** 106
- Карбоксильная группа** 177
 диссоциация 115
 как блокируемая группа в пептидном синтезе 121
 кальцийсвязывающего белка 189
- α-Карбоксильная группа (концевая), значение pK** 138
- β-Карбоксильная группа, значение pK** 138
- γ-Карбоксильная группа, значение pK** 138
- γ-Карбоксиглутамил** 1037
- N¹-Карбоксиметилгистидин** 308
- N³-Карбоксиметилгистидин** 308
- 5-Карбоксиметилуридин** 234
- S-Карбоксиметилцистеин** 972
 в белках 167 и сл.
- Карбоксипептидаза**
 идентификация COOH-концевых остатков белков 177
 молекулярная масса и pI 125
 оптимум pH действия 260
 β-структура 193
 электрофорез 163
 А, активный центр и механизм действия 317—320
 — идентификация COOH-концевых остатков белков 177
 — конформационное изменение 288
 — протеолиз в кишечнике 874
 — специфичность 176
 В 1215
 — в плазме 1389
 — идентификация COOH-концевых остатков белков 177
 — протеолиз в кишечнике 874
 У, специфичность 176
- 1(О-Карбоксифениламино)-1-дезоксирibuлозо-5-фосфат** 865
- N,N¹-Карбонилдимидазол** 122
- Карбоновые кислоты** 461 и сл. см. также индивидуальные карбоновые кислоты

- Кардиолипиды, свойства 70
 Карнес 1512
 Карликовость 1119, 1690, 1696
 Карнитин 509, 743, 1757
 и мобилизация липидов печени 775
 образование 509, 916 и сл.
 роль в транспорте ацильных остатков жирных кислот 744 и сл.
 Карнитин-ацилтрансфераза 745
 Карнитин-пальмитоилтрансфераза 421, 745
 Карнозин
 переметилирование 916
 синтез 909 и сл.
 Карнозиназа 1119
 Карнозинемия 1119
 Карнозинсинтетаза 909
 Каротин 77
 в молоке 1366
 α -Каротин 1759 и сл.
 β -Каротин 77, 1759—1761
 в молозиве 1370
 γ -Каротин 1759 и сл.
 β -Каротин-15,15'-диоксигеназа 1761
 Каротиноиды
 превращения в зрительном цикле 1523
 при фотосинтезе 709, 712
 Карцинома 1623
 лечение 1584 и сл.
 печени 1714
 Каскадный метод очистки белков 142—144 *см. также* Противоточное распределение; Хроматография
 Каскадный механизм регуляции секреции HCl 1354 и сл.
 Кастрация 1583 и сл., 1592 и сл., 1687
 Катаболический активатор (САР) 1083—1085
 Каталаза 246, 337, 521—523, 1118, 1271, 1291, 1293
 в пероксисомах 382
 — эритроцитах 1287
 молекулярная масса и pI 125
 при фагоцитозе 1299
 Катализ ковалентный 294—297
 Катаракта 1517
 Кататония 1449
 Катепсин 906
 D 1494
 Катекин 507
 образование 511, 513
 окисление 509
 Катекин-О-метилтрансфераза 1589, 1604 и сл.
 Катехоламины 829, 953, 1600—1608 *см. также* Адреналин; Норадреналин
 и простагландины 827
 как нейромедиаторы 1442 и сл.
 Катиониты 152
 Катионы
 в жидкостях организма 1303—1306
 — плазме крови 1160
 движение через митохондриальную мембрану 425 и сл.
 мочи 1392 и сл.
 Кахексия 813
 Квашиоркор 871, 1164, 1713, 1764, 1778
 при недостаточности рибофлавина 1730
 Кейлозис 1730, 1737
 Кератансульфат 1483, 1486 и сл., 1495, 1514
 агрегаты 1490 и сл.
 Кетали 29
 Кетимин, в реакциях переаминирования 846
 α -Кетоадипиновая кислота 862
 в метаболизме триптофана 963
 при биосинтезе лизина 861, 955 и сл.
 α -Кето- ϵ -аминокапроновая кислота 956
 7-Кето-8-аминопеларгоновая кислота 1741
 α -Кетоаргинин 958
 α -Кето- ϵ -ацетидапроновая кислота 956
 Кетоацидоз 780
 β -Кетоацил-АТФ-редуктаза 757
 β -Кетоацил-АТФ-синтаза 757
 α -Кетоглутарамовая кислота 882
 α -Кетоглутарат 422 и сл., 509, 846, 861, 884, 917, 925, 941, 1381
 в тканях мозга 1461
 — цикле лимонной кислоты 415 и сл.
 и синтез протопорфирина 919
 образование 862
 окисление 584
 при образовании АТФ 439
 — окислении NADH 436 и сл.
 — синтезе аминокислот 842
 — фиксации аммиака 837, 839
 — фотосинтезе 692 и сл.
 α -Кетоглутаратдегидрогеназа 407, 416, 421
 α -Кетоглутарат-глиоксалаткарбоксилаза 939, 1119
 α -Кетоглутараттранслоказа 421
 α -Кетоглутаровая кислота
 в биосинтезе коллагена 1476
 — плазме крови 1159
 — цикле лимонной кислоты 399, 406 и сл.

- и регуляция метаболизма аминокислот 907
- метаболизм в мозге 1460
- образование 690, 935
- при биосинтезе лизина 861
- превращение в янтарную кислоту 407 и сл.
- электродный потенциал 335
- 3-Кето-L-гулонолактон 1756
- β-Кетодеканоил-АПБ 764
- α-Кетозокапроновая кислота 858 и сл., 949
- α-Кетонизовалерьяновая кислота 1738
- Кетоз 779 и сл., 1321, 1329 и сл., 1398, 1717
- Кетозоредуктаза 1584
- Кетозы 461, 648
 - определение 25
 - циклические формулы 28—33
- D-Кетозы 27
- α-Кето-β-карбоксиизокапроновая кислота 859
- α-Кетоислоты 846
- α-Кетомасляная кислота 855, 857, 945—947
- α-Кето-β-метилвалериановая кислота 857, 950
- α-Кетометиолмасляная кислота 945 и сл.
- Кетонемия 778 и сл., 1680, 1693
- Кетонные тела 1717
 - в моче 1398
 - при сахарном диабете 1642
- Кетонурия 778 и сл., 1693
- Кетоны 776 и сл.
 - восстановление 498, 568
- α-Кето-γ-оксиглутаровая кислота 936 и сл.
- α-Кето-β-оксизовалериановая кислота 857
- Кетопантеновая кислота 1738
- 2-Кетопропанол 947
- 3-Кетостероиды 462
- 17-Кетостероиды 461, 1581, 1613
- α-Кетосукцинимовая кислота 882, 937
- Кетогриза 25
- 3-Кето-6-фосфоглюконовая кислота 602
- 5-Кето-D-фруктоза 462
- Киназа фосфоорилазы 623—625, 631 и сл., 640
- Киназы 351
- Кининоген 1389
- Кинины плазмы 1389
- Кинуреназа 1119
- Кинуренин 961—964
- L-Кинуренин, окисление 513
- Кинурениназа 962
- Кинуренингидроксилаза 421
- Кинуренин-3-оксигеназа 962
- Кинуреновая кислота 963 и сл.
- Кислород 441. 497, 764, 835
 - в метаболизме витамина D₃ 1768
 - — эстрогенов 1588
 - процессе глюконеогенеза 588, 591
 - — фотосинтеза 692, 694, 714—718, 725—727
 - ферроцитохроме с 431 и сл.
 - и основной метаболизм 358—360
 - как акцептор электронов 473 и сл.
 - окислительно-восстановительные реакции 336 и сл.
- перенос через мембрану 422
- потребление 1552, 1606
 - мозгом 1458
 - мышцами 1417, 1420, 1773
 - роговицей глаза 1515
 - сетчаткой 1518
 - щитовидной железой 1675
- при окислении гемоглобина 1287
- образовании карнитина 917
- окислении жирных кислот 749
- синтезе жирных оксикислот 762
- фагоцитозе 1298
- электродный потенциал 334 и сл.
- Кислотно-основной катализ 292—294
- Кистозная болезнь 1348
- Кишечник 642
 - всасывание аминокислот 875—879
 - углеводов 545—549
 - действие алкоголя 780 и сл.
 - диоксигеназы 509
 - протеолиз 873—875
 - синтез холестерина 808
- Кишечные секреты 1358 и сл.
 - объем 1313
- Клейнфельтера синдром 1122
- Клетки 16
 - бактериальная стенка, биосинтез 674—680
 - — структура 670—674
 - безъядерные 1190 и сл.
 - буферное действие при повышении внеклеточного pH 1324—1330
 - деление 17 и сл.
 - жировой ткани 1533
 - килеры (убийцы) 1208
 - лимфоидные 1208 и сл., 1625, 1652 и сл.
 - мезофилла 693
 - меланофорные 1534
 - мукозные 1351
 - неврилеммы 1452
 - организация 16 и сл.
 - островковые 1648 и сл.
 - секрция продуктов 1635—1637

- синтез инсулина 1632—1635
- паренхиматозные 1340
- процессы, генерирующие и запасающие энергию 413
- регуляция метаболизма внеклеточными агентами 364—368
- скорости поступления метаболитов 362 и сл.
- рецепторы 1539
- структура и функции 18 и сл., 368—384
- супрессоры 1208
- типа А 1631, 1644
- трансформация бескапсульных в капсульные 1002
- тучные 1483
- узнавание 20 и сл.
- хелперы (помощники) 1208
- швайнновские 1451 и сл.
- эндотелнальные 1338
- Клеточный цикл 1091 и сл.
- Клиренс (коэффициент очищения) 1373 и сл.
- Клонирование 1031—1033
- Кобамид 893
- Кобамидный кофермент 1747 и сл.
- метаболическая роль 1751—1753
- Кобаламин 498, 1777
- Кобальт
 - в кобамидном коферменте 1747 и сл.
 - моче 1395
 - как антигирсондийный агент 1559
 - компонент пищи 1717
 - — — недостаточность 1719
 - комплекс с порфиринами 1223
 - при транспорте CO_2 1246
- Когерин 1354, 1533
- действие 1662, 1670
- химия 1663
- Кодоны 1039—1041, 1054—1064
- гипотеза качаний 1058 и сл.
- инициаторные 1056 и сл.
- РНК фага MS2 1060
- словарь 1057
- Козимаза 558
- Кокаин 1426, 1444
- Кокоаза 1107
- Колбочковое зрение 1526 и сл.
- Колипаза 732
- Колитоза 657
- Коллаген 20, 670, 905, 1467—1478
- аминокислотный состав 1470
- биосинтез 1473—1478, 1622, 1757, 1777
- ингибирование остеобластами 1509
- влияние паратгормона 1569
- в составе кости 1504—1507
- — стекловидного тела 1346
- хрусталике глаза 1515
- экстракте хрящевой ткани 1489
- гликозидные связи 662
- ковалентная модификация аминокислот 1037
- обновление 937
- обызвествление 1511
- при остеопорозе 1510
- свертывании крови 1188
- структура 1467—1473
- Колхицин 1344, 1457
- Конвергенция 1114
- Конденсирующие агенты в пептидном синтезе 122
- Конканавалин 1177
- А 1209
- Конкурентное ингибирование ферментов 261—265
- Константа
 - Михаэлиса — Ментен *см. Михаэлиса — Ментен*
 - константа равновесия реакций переаминирования 883
 - скорости реакции 248 и сл.
- Конформация 33—35
- Концепция
 - доминантности 1117
 - «ключа и замка» 12
- Конъюнктив 1514
- Конъюнктивит 1737
- Кооперативность между каталитическими центрами фермента
- отрицательная 271 и сл.
- положительная 271 и сл.
- Копропорфирин 922—924 и сл., 1361
- синтез 1291
- Копропорфириноген 922 и сл.
- Копростаиол 81, 799, 806
- Копростанон 806
- Кора головного мозга, дыхание тканей 440
- Кори болезнь 640
- Кортизол (гидрокортизон) 84, 1535, 1609, 1689
 - активность 1629
 - и действие АСТН 1682
 - синдром Кушинга 1628
 - метаболизм 1613 и сл.
 - регуляция секреции 1611 и сл.
 - роль в организме 1615, 1619, 1622 и сл.
 - синтез 1609 и сл.
 - увеличение активности фосфоенолпируваткарбоксилазы 770
- Δ^1 -Кортизол 1629

- Кортизон** (11-дегидрокортизол) 1615
Кортикостероиды 83 и сл., 645, 808, 1340, 1509, 1535, 1581, 1608—1629
 аидрогенная активность 1580
 влияние на глюконеогенез 1642
 — — метаболизм треонина 947
 — — мобилизацию липидов 773
 — — накопление гликогена в печени 638
 — — протеогликианы 1496 и сл.
 — — скорость синтеза белков 1090
 — — — тирозинаминотрансферазы 883
 — — синтез тирозин-глутамат—аминотрансферазы 951
 — — — триптофан-диоксигеназы 961
 и гиперкальцемия 1569
 — гипертония 1388
 — секреция мочевой кислоты 1393
 — — нейрогипофизарных гормонов 1666 и сл.
 повышение активности аминотрансфераз 907
 — — серин-треонин-дегидратазы 938
 — — ферментов биосинтеза серина 889
Кортикостерон 84, 1535, 1609, 1625, 1627
 метаболизм 1614
 относительная активность 1615
 регуляция секреции 1611 и сл.
 синтез 1609—1611
 транспорт 1162
H₄-Кортикостерон 1627
Кортикотропин-регуляторный гормон (CRH) 1678
 α -Кортикотропин-регуляторный гормон (α CRH) 1678
 β -Кортикотропин-регуляторный гормон (β CRH) 1678
Короткие кислоты 1613 и сл.
Кортал 1614
Корталон 1614
Кортолоновая кислота 1613 и сл.
Кор-фермент 1065
Костная ткань 1483
 влияние витамина А 1763, 1765
 — — D 1769
 — кальцитонина 1509—1511, 1571—1573
 — кортикостероидов 1620
 — паратормона 1509, 1568 и сл.
 — соматотропина 1694
 гликолиз 557
 заболевания 1178, 1757
 коллаген 1472
 метаболизм 1507—1509
 — кальцитонина 1059—1511
 — нарушение 1510 и сл.
 — углеводов 572
 необходимость кремния 1721
 состав 1503 и сл.
 структура и формирование 1504—1507
Костный мозг 797 и сл., 1270 и сл.
 влияние кортикостероидов 1622
 красный 440
 образование иммуноглобулинов 1208
 — тромбоцитов 1190
 распад монопонуклеотидов 992
Косубстраты 247
Коттона эффект 203
Кофакторы ферментов 246 и сл.
Кофеин 209
Кофермент А (CoA) 942
 в метаболизме жирных кислот 743, 746 и сл.
 — синтезе жирных кислот 754 и сл., 758
 и декарбоксилирование пировиноградной кислоты 580
 при образовании цитрата 404 и сл.
 синтез 930, 989 и сл., 1739
Кофермент Q 1773
Коферменты 246 и сл.
 окислительные 395—397
Коэффициент абсорбции Бунзена 1219
Краббе лейкодистрофия 1119
Крахмалы 49 и сл., 260
Креатин
 в плазме крови 1159
 образование 894, 914 и сл.
 переметилирование 916
 экскреция 1394 и сл.
Креатинин 914, 918, 1373
 в желчи 1360
 — плазме крови 1159
 экскреция 1383 и сл., 1394 и сл.
Креатининовый коэффициент 1394
Креатинурия 1772
Креатинфосфат
 гидролиз 346 и сл.
 и сокращение мышц 349
Креатинфосфаттрансфераза (креатинкиназа) 1417
Крезоллаза 510
Кретинизм 1558
Кривые титрования
 гемоглобина 137, 342, 1247
 глицина 116
 слабых кислот 113
 цитохрома с 342
 NADH 342

- Криглера — Найяра* синдром 1120, 1275
 Криноглобулины 1163, 1175
 Кристаллины (α , β и γ) 1515
Кризмаса фактор 1182
 Кристи митохондри 418
 Критическая концентрация мицеллообразования (ККМ) 88
 Кровь
 влияние кортикостероидов 1615 и сл., 1622
 групповые вещества 662, 1280—1285
 — — в слоне 1350 и сл.
 действие кальцитонина 1571
 концентрация глюкозы 1159
 — — влияние инсулина 1637—1644
 — холестерина 1558
 содержание глюкозы 641—648
 — липидов и липопротеидов 736—740
 — холестерина 737
 транспорт тироксина и тринодитиронина 1550 и сл.
 рН 1218, 1222
 Кровеносные сосуды
 катетеризация при изучении метаболизма 387 и сл.
 коллаген 1472
 тромбопластин 1190
 Кровяное давление *см. также* Гипертензия; Гипотония
 влияние адреналина 1646
 — вазопрессина 1667, 1669
 — вещества Р 1449
 — гормонов 1532—1535
 — катехоламинов 1606 и сл.
 — окситоцина 1669
 Кротоназа 745 и сл.
 Кротонил-СоА
 в метаболизме лизина 955—958
 электродный потенциал 334
 Ксаин 209, 978, 992—994
 Ксантиндегидрогеназа 505
 Ксантиноксидаза 505, 611, 996, 1119, 1123, 1369, 1720 и сл.
 Ксантинурия 1119
 Ксантизин 994
 Ксантизинмонофосфат (ХМР; ксантиловая кислота; ксантизин-5'-фосфат) 975, 977 и сл., 994
 Ксантоматоз 811
 Ксантоматозный желчный цирроз 1772
 Ксантиоптерин 1745
 Ксантифилл 1759
 Ксантуриновая ацидурия 1119
 Ксантуриновая кислота 962 и сл.
 Ксеродерма пигментная 1020
 Ксерофтальмия 1763 и сл., 1778
 Ксилит 655
 Ксилоза
 всасывание в кишечнике 545
 в составе олигосахаридов 661
 фосфорилирование 286 и сл.
 D-Ксилоза 26, 48, 287, 670
 Ксилозо-1-фосфат 286
 α -D-Ксилозо-1-фосфат 286 и сл.
 α -D-Ксилонипиноза 36
 Ксилулоза 461
 D-Ксилулоза 27, 655
 L-Ксилулоза 36, 654 и сл., 1396
 L-Ксилулозодегидрогеназа 1120, 1396
 D-Ксилулозо-5-фосфат 602 и сл., 654
 Культуры ткани 388
 Купропротеиды 494
Кушинга синдром 1628
 Кэппинг-эффект 663

Лайнуивера — Бэрка уравнение 252
 Лакказа 494, 505
 Лаковое дерево, медьсодержащие оксиды 505
 Ламинарии 614
 Ланостерин 82, 802 и сл.
 Лактаза 544, 1119 и сл.
 в кишечных секретах 1359 и сл.
 Лактальбумин, биологическая ценность 1710
 α -Лактальбумин 280, 1109, 1369, 1689 и сл.
 Лактамная форма мочевой кислоты 208
 Лактат 460 и сл.
 в крови 1606
 — метаболизме этанола 781
 — хрусталике глаза 1517
 кривые потенциометрического титрования 342
 образование 550, 553
 окисление 513
 при глюконогенезе 589
 — регуляции гликолиза 594, 596
 L-Лактат 473
 D-Лактат 473, 947
 Лактатдегидрогеназа 576 и сл., 1110, 1422, 1457
 в плазме крови 1178
 механизм действия 468 и сл.
 при гликолизе 561
 связывание пирувата и NAD⁺ 467
 условия каталитической активности 466
 L(+)-Лактатдегидрогеназа 497
 Лактат-малат-трансгидрогеназа, связывание NAD⁺ 464
 Лактат—моноксигеназа 510

- Лактатный ацидоз 1122
 Лактилглутатин 498
 Лактимная форма мочево́й кислоты 209
 β-Лактоглобулин 139, 1369
 Лактоза 544
 в молоке 1365—1367
 непереносимость 1119
 свободная энергия гидролиза 349
 синтез 1690
 β-Лактоза 47
 Лактозилцерамид (цитопипин Н) 75, 795, 798
 Лактозилцерамидгалактозилгидролаза 797, 1119
 Лактозилцерамидоз 797 и сл., 1119
 Лактозосинтаза 280, 1109 и сл., 1689 и сл.
 Лактозный оперон 1082—1085
 Лактозурия 1396
 γ-Лактон 37
 δ-Лактон 37
 Лактон тетра-N-ацетилхитотетраозы 317
 Лактоназа 601
 Лактопероксидаза 1548
 в молоке 1369
 Латиризм 1478
 Лауриновая кислота (n-додекановая кислота) 56, 63, 1367
 Лазнека цирроз 1754
 Леван 696
 Легкие
 гликозаминогликаны 1483
 дыхание тканей 440
 содержание гистамина 926
 триацилглицерины 739
 цитохромы 487
 Легоглобин 503
 Лейкемия 995, 1144, 1746
 и выделение мочево́й кислоты 1393
 — тромбоцитопения 1191
 лечение антагонистами фолиевой кислоты 268
 Раушера 1013
 Лейкодистрофия
 Краббе 1119
 метахроматическая 796 и сл., 1119
 Лейкопения 1745 и сл.
 Лейкосоединение 954
 Лейкофуксин 43
 Лейкоциты 605, 640, 996, 1020, 1296—1300
 и лимфокины 1208
 недостаток фосфолипидкиназы 1290
 полиморфноядерные 1298
 тромбопластин 1190
 Лейфа некротизирующая энцефаломие-лопатия 1120
 D-Лейцилглицин, гидролиз 283 и сл.
 L-Лейцилглицин, гидролиз 284
 L-Лейцин-L-изолейцин, гидролиз 283
 L-Лейцил-L-лейцин, гидролиз 283
 L-Лейцин-L-фенилаланин, гидролиз 283
 Лейцин 104, 108, 123, 190, 873, 935, 1039, 1044
 в нестабильных гемоглобинах 1261
 — плазме крови 1159
 — составе коллагена, эластина и белка эмали 1470
 всасывание в кишечнике 876
 деградация 776
 и синтез жирных кислот 762
 замещение в белках 1099
 как незаменимая аминокислота 879
 — необходимый компонент пищи 1704, 1712
 кодон 1057, 1060
 метаболизм 948—950
 переход в ткани 879
 синтез 844, 858
 содержание в белках 169
 L-Лейцин 1637
 D-Лейцинамид, гидролиз 283
 Лейцинаминопептидаза 874, 1388, 1679
 Лейцин в хрусталике 1516
 при идентификации NH₄-концевых остатков 175
 специфичность 176, 283
 Лейцин-энкефалин 1450
 Лектин 663 и сл., 1177 и сл., 1209
 Леш-Нихана синдром 996, 1120, 1463
 Лецитин см. Фосфатидилхолин
 Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза 1165
 Лиазы 245
 Лигазы
 действие 245
 Лигандин 914, 1625
 Лигноцериновая кислота (4-Тетракозано-вая кислота) 56, 765
 Лизергиновой кислоты диэтиламид (LSD) 1426, 1444
 Лизилбрадикинин см. Каллидин
 Лизилоксидаза 1477 и сл.
 Лизин 102, 106, 177, 570, 622, 874, 1039, 1077, 1712, 1714
 в моче 1398
 — плазме крови 1159
 — составе гистонов тимуса 231
 — коллагена, эластина и белка эмали 1470, 1473, 1477
 — ресилина 1481
 влияние на нативную конформацию белка 196
 гидролиз 180

- декарбоксилирование 930
 дестабилизация β -структуры 194
 замещение 1099
 значение pK 138
 как незаменимая аминокислота 879, 1704
 кодон 1057
 метаболизм 955—958
 модификация 1037
 недостаточность 879, 1712, 1714
 непереносимость 1120
 образование 853
 окисление 513
 переход в ткань 879
 потребность организма 1709
 при синтезе пептидогликана 671, 677
 синтез 844, 858—862, 1002
 содержание в белках 169
 участие в ковалентном катализе 295 и сл.
- D-Лизин** 957
L-Лизин 282, 671, 861
 метаболизм 957
L- α -Лизин 957
L- β -Лизин 957
L-Лизинамид 282 и сл.
Лизиналь 1037
Лизин-вазопрессин 1668
Лизингидроксилаза 1476
Лизин-кетоглутаратредуктаза 1119
Лизиннорлейцин 1480
L-Лизин-оксигеназа 957
L-Лизин-NAD-оксидоредуктаза 1120
Лизиннорлейцин 1037
Лизосомы 381 и сл.
L-Лизофосфатидилглицерин 71
Лизофосфатидилхолин (лизолсцитин) 512, 732, 805, 1277
 гидролиз 791
 образование 68
Лизофосфатидилэтанолламин 791
Лизофосфатидная кислота 768, 784
Лизофосфолипид 791
Лизоцим 671, 1097, 1109
 активный центр и механизм действия 313—317
 денатурация 205
 конформационные изменения 288
 яичного белка 314 и сл.
- Ликопен** 1760 и сл.
Ликопин 76
D-Ликсоза 26
Лимонная кислота
 биологическая асимметрия 411 и сл.
 в плазме 1159
 — семенной плазме 1584
 — цикле лимонной кислоты 399
 значение pK 114
 образование 405
Лимфа 1157, 1303, 1340 и сл.
Лимфатический узел 440
Лимфокины 1208
Лимфома 1144
Лимфоциты 669, 1157, 1208, 1298 и сл., 1534, 1657
 влияние инсулина 1637 и сл., 1641
 — кортикостероидов 1622
Лимфоциты В 1208
Лимфоцитоз 1616, 1655
Лимфоцитопоз 1534
Лимфотитстимулирующий гормон (LSH₂) 1655
Линолевая кислота (цис,цис-9-12-октадекадиеновая кислота) 58 и сл.
 восстановление 61
 образование 764, 766
 свойства 59
 состав 63
Линоленовая кислота 1714
 образование 764 и сл.
 α -Линоленовая кислота (9,12,15-октадекатриеновая кислота) 58, 60
 γ -Линоленовая кислота (6,9,12-октадекатриеновая кислота) 58, 765 и сл.
- Липаза**
 в кишечных секретах 1359
 — лизосомах 382
 — молоке 1369
 гидролиз нейтральных жиров 64
 недостаточность 1118
 панкреатическая 1118
 переваривание липидов 730
Липемия 739 и сл., 773 и сл., 779
 абсорбтивная 737
Липиды 13, 54 и сл., 360, 1330
 в молозиве 1370
 — молоке 1365—1367
 — надпочечниках 1626
 — нервной ткани 1454
 — плазме крови 1159
 — синовиальной жидкости 1341
 — составе митохондрий 420
 — спинномозговой жидкости 1347
 всасывание в кишечнике 733—736
 гидролиз 1360
 и недостаточность витамина Е 1772
 — уровень ГИР в крови 1363
 как амфифилы 86—92
 — необходимый компонент пищи 1714—1717
 крови 736—740
 мембрана эритроцита 1277
 метаболизм 769—780
 — в мозге 1464 и сл.

- действие гормонов 1535
- — инсулина 1641
- — катехоламинов 1607
- — эстрогенов 1591 и сл.
- нарушения *см.* Тучность; *Танже-ра* болезнь
- не содержащие глицерина 71—85
- освобождение под действием гормонов 1532 и сл., 1535
- переваривание 730—733
- расположение в мембранах 371 и сл.
- РНҚ-содержащих вирусов 1142
- — онкогенных 1144
- синтез 752 и сл.
- влияние инсулина 1639
- — пролактина 1687
- содержащие глицерин 54, 62—71
- тела 740—742
- Липоанализ в цикле лимонной кислоты 402
- Липоамид-дегидрогеназа 477 и сл.
- Липовая кислота, электродный потенциал 334
- Липополисахариды 673 и сл.
- Липопротейды 100, 1169
 - ассоциация с антигенами Люиса 1281
 - высокой плотности (ЛПВП) 813, 1118
 - и липиды крови 736—740
 - метаболизм, влияние эстрогенов 1592
 - низкой плотности (ЛПНП) 808 и сл., 811, 813, 1641
 - содержащие холестерин 804
- β₁-Липопротейды 1643
- Липопротендипаза 739, 742, 773
- α-Липопротейдемия 1772
- β-Липопротейдемия 1772
- Липотропин 1671, 1681, 1696
- α-Липотропин 1533, 1696
- β-Липотропин (β-LPH) 773, 1108, 1450, 1533, 1696 и сл., 1681
- аминокислотная последовательность 1697
- γ-Липотропин 773
- Литохолевая кислота 83, 807 и сл., 1361
- Люиса система (антигены Люиса) 1281—1285
- Люмазин 1729 и сл.
- Люмифлавин 1728
- Люмихром 1728
- Лютеинизирующий гормон (LH) 1108, 1533, 1671, 1683
- в половом цикле 1697—1699
- действие
 - биологические аспекты 1686—1688
 - механизм 1688—1690
 - секреция 1684 и сл.
 - регуляция 1537
 - химия 1685 и сл.
- Магний
 - в биосинтезе андрогенов 1576
 - костях 1503
 - метаболизме лизина 956
 - микротрубочках 384
 - молоке 1368
 - моче 1384, 1391, 1393
 - плазме крови 1160
 - поте 1348
 - процессах активного транспорта 378
 - эмали 1511
 - вклад в создание осмотического давления 1305
 - высаливание белков 139
 - как незаменимый компонент пищи 1704, 1707, 1717
 - комплекс с порфиринами 1223
 - при брожении 558, 579
 - гликолизе 560 и сл., 579
 - образовании дезоксирибонуклеотидов 984
 - — тимидиновых нуклеотидов 985
 - — фосфатидилинозитидов 788
 - окислении жирных кислот 749
 - расщеплении нуклеиновых кислот 991
 - рестрикции ДНК 1023
 - синтезе белка 1043
 - — валина 857
 - — РНК 1065
 - — протопорфирина 919 и сл.
 - фиксации азота 835
 - — серы 851
 - фосфорилировании глюкозы 554
- Мак-Арделя — Шмидта — Пирсона болезнь 640
- α₂-Макроглобулин 1164, 1192
- как ингибитор протеаз 1163, 1170
- Макрофаги 1208, 1298, 1416
- Максимальная скорость ферментативной реакции *см.* Ферментативные реакции
- Малат 439, 460, 462
- в цикле гликоалата 610
- — лимонной кислоты 415
- образование 579, 900, 937
- перенос через мембрану 422 и сл.
- при глюконеогенезе 589, 591

- окислении внемитохондриального NADH 435—437
- L-Малат 241
- Малатдегидрогеназа 463
 - в митохондриях 421
 - при окислении внемитохондриально-го NADH 435 и сл.
 - регенерация оксалоацетата 411
 - условия каталитической активности 466
- Малат-синтаза 609
- Малеилацетоацетат, образование 509
- 4-Малеилацетоуксусная кислота 951
- Малеиновая кислота
 - в плазме крови 1159
 - значение рК 114
- Малеиновый ангидрид, гидролитическое действие 180
- Малик-фермент 463, 585 и сл., 1553
- Малонил-CoA 645, 753—758, 760 и сл., 778
- Малонилтрансацилаза 757
- Малоновая кислота 461
 - как ингибитор 262, 486
 - перенос через мембрану митохондрий 423
- Малоновый полуальдегид 925
- Мальтаза 1120
 - в кишечных секретах 1359
- Мальтоза 260, 695
 - гидролиз 46 и сл.
 - состав 45 и сл.
- β -Мальтоза 46
- Малярия 1116
- D-Маннит 461
- Манноза 660 и сл.
 - активный перенос 378
 - в кератансульфате 1486
 - составе гликопротеидов 1177
 - — гонадотропинов 1681
 - всасывание в кишечнике 545
- D-Манноза 26, 44, 48
- α -Маннозидаза 1119
- Маннозидоз 1119
- Маннозиды 1209
- Маннозилфосфорилдолихол 668
- Маннозофосфат 650
- Маннозо-6-фосфат 554, 650
- α -D-Маннопираноза 35 и сл.
- D-Маннуриновая кислота 48
- Марганец
 - активация глицилглицин-дипептида-зы 875
 - в митохондриях
 - пище 1718
 - как незаменимый компонент 1704
 - составе супероксиддисмутаза 521
- при образовании α -кетоглутаровой кислоты 406
- — тимидиновых нуклеотидов 985
- — фосфатидилинозитидов 788
- расщеплении нуклеиновых кислот 991
- синтезе жирных кислот 753, 755, 761
- — РНК 1065
- — протопорфирина 920
- фиксации азота 835
- — серы 851
- Масляная кислота 63
- n-Масляная кислота 56
- Матрикс митохондрий 418 и сл., 421
- Мевалоновая кислота (3,5-диокси-3-метилвалериановая кислота) 799 и сл., 804, 808
 - в биосинтезе витамина А 1761
- Мегакариоциты 1190
- Медуза
 - опорные белки 1481
 - скелетные белки 1038
- Медь
 - в метаболизме триптофана 961
 - молоке 1365 и сл.
 - плазме крови 1160
 - процессах биологического окисления 457
 - синтезе цистеина 886
 - составе дофамин- β -гидроксилазы 1602
 - — супероксиддисмутаза 246, 521
 - — церулоплазмينا 1171
 - взаимодействие с β -глобулинами 1174
 - как необходимый компонент пищи 1704, 1719
 - комплекс с порфиринами 1223
 - специфическое связывание с белками 138
 - транспорт 1163
- Медьсодержащие
 - монооксигеназы 510
 - оксидазы 505 и сл.
 - — в метаболизме полиаминов 933
- Межмембранное пространство митохондрий 418 и сл.
- Межнуклеотидная связь
 - в ДНК 214 и сл.
 - РНК 233
- Мезодиаминопимелиновая кислота 674
- Мезотоцин 1108
- Мейоз 831
- Меланин 953—955, 1038, 1117
 - в глазах 1517
 - действие меланоцитстимулирующих

- гормонов 1669 и сл.
 образование 510
 синтез 927 и сл.
 Меланобласты 953
 Меланома 954
 Меланостатин 1537, 1666
 Меланоцитстимулирующий гормон (MSH, меланотропин) 1534, 1537, 1670
 секреция 1666
 химия 1662—1665
 α-Меланоцитстимулирующий гормон (α-MSH, α-меланотропин) 1662
 аминокислотная последовательность 1664
 действие 1669
 химия 1662—1665
 β-Меланоцитстимулирующий гормон (β-MSH, β-меланотропин) 1662
 аминокислотная последовательность 1664
 действие 1669, 1696 и сл.
 химия 1662—1665
 Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) 916, 1363, 1670 и сл., 1685
 Мембрана
 внутренняя митохондриальная 418—426
 — активный транспорт 422—426
 — локализация ферментов 421
 — частицы 418 и сл.
 внутриклеточная 379—384
 плазматическая 370—374
 тилакоидная 701—707
 хлоропласта 684 и сл.
 эритроцитов 371, 1277—1280
 Мембранный потенциал 1427—1431
 Менадион 1187, 1775 и сл.
 Мендель Георг, генетические принципы наследственности 12
 законы 1000
 2-Меркаптогистидин 959
 β-Меркаптопировиноградная кислота 940—942
 β-Меркаптопируват-транссульфураза 942
 6-Меркаптопурин 268, 991
 Меркаптоэтанол 109, 183
 β-Меркаптоэтанол 167
 Меркаптуровые кислоты 913 и сл.
 Меромиозин 1278
 легкий 1405
 тяжелый 1405, 1407
 Метаболизм 16, 354—392 см. также индивидуальные вещества
 клеточный 368—384
 — регуляция внеклеточными агентами 364—368
 механизм регуляции 385 и сл.
 определение 355
 основной 358 и сл.
 — скорость (COM) 358 и сл.
 потребности в энергии 355—362
 экспериментальные подходы к изучению 384—392
 — — — — применение изотопных индикаторов 390—392
 — — — — уровни организации 385 и сл.
 — — — — in vitro 388—390
 — — — — in vivo 386—388
 Метаболиты
 использование ферментами 266
 регуляция скорости поступления в клетку 362 и сл.
 Метадреналин 916
 Металлопротеиды 100
 Метан, окисление 330
 Метанефрин (3-метоксиэпинефрин) 1604 и сл.
 Метанол 140, 292
 Метапирокатехаз 507
 Метатрексат (аметоптерин) 991
 Метахроматическая лейкодистрофия 796 и сл., 1119
 Метгем (поротогемин IX) 1271
 Метгемоглобин 715, 1225, 1254, 1260 и сл., 1271, 1287
 электродный потенциал 334
 Метгемоглобинемия 1260, 1287—1289
 семейная 1287
 Метгемоглобинредуктаза 1287
 1-Метиладенозин 234
 2-Метиладенозин 234
 5'-Метиладенозин 1740
 2'-О-Метиладенозин 234
 N⁶-Метиладенозин 234
 N-Метиладrenalин 1601
 Метилакрилил-CoA 949
 N-Метиланилин 511
 ω-N-Метиларгинин 1025
 β-Метиласпарагиновая кислота 1751
 α-Метилацетоацетил-CoA 950
 2-Метилбутирил-CoA 762
 α-Метилбутирил-CoA 950
 L-α-Метилдиоксифенилаланин 1602
 α-Метилдиоксифенилаланин 1608
 Метилдезокситидиловая кислота 985
 2-Метил-3-гексапентил-1,4-нафтохинон (витамин K₂) 1185, 1774 и сл.
 1-Метилгистамин 960
 N-Метилгистамин 916
 1-Метилгистидин 960

- 3-Метилгистидин 960, 1025
 N¹-Метилгистидин 1159, 1448
 N³-Метилгистидин 1159, 1406
 Метилглиоксаль 498, 608
 Метилглиоксальсинтаза 608
 β-Метилглутаконил-СоА 949
 3-О-Метилглюкоза 545
 α-Метилглюкозид 260
 β-Метилглюкозид, энергия активации гидролиза 258
 Метил-α-D-глюкозид 31
 Метил-β-D-глюкозид 31
 Метил-α-D-глюкопиранозидурановая кислота 38
 4-О-Метилглюкуроновая кислота 670
 1-Метилгуанозин 234
 2'-О-Метилгуанозин 234
 7-Метилгуанозин 234
 N²-Метилгуанозин 234
 Метилновый синий 1287, 1773
 электродный потенциал 334
 N⁵,N¹⁰-Метилентетрагидрофолат 889—891, 893 и сл., 938
 N⁵,N¹⁰-Метилентетрагидрофолат-дегидрогеназа 890 и сл.
 N⁵,N¹⁰-Метилентетрагидрофолат-редуктаза 893
 N⁵-Метилентетрагидрофолиевая кислота 916
 N⁵,N¹⁰-Метилентетрагидрофолиевая кислота 915, 918, 959
 О-Метилизмочевина 1097
 6α-Метил-Δ¹-кортизол, активность 1629
 2-Метилкортизол, активность 1629
 β-Метилкротонил-СоА 948—950
 β-Метилкротонилглицинурия 1120
 β-Метилкротонил-СоА-карбоксилаза 1120
 Метилксантин 1390
 Метил-β-D-ликофуранозид 35
 ε-N-Метиллизин 1405
 Метилмалонил-СоА 751, 755, 948 и сл.
 в биосинтезе пропионовой кислоты 611
 D-Метилмалонил-СоА 750 и сл.
 L-Метилмалонил-СоА 751
 Метилмалонил-СоА—карбоксилтрансфераза 587, 610 и сл.
 Метилмалонил-СоА-карбоксимутаза 1119
 Метилмалонил-СоА—мутаза 611, 751
 Метилмалонилполуальдегид 948 и сл.
 Метилмалонил-СоА-рацемсаза 751
 Метилмалонил-транскарбоксилаза 1741
 Метилмалоновая ацидурия 751
 1-Метил-2-меркаптоимидазол 1560 и сл.
 2-Метил-1,4-нафтогидроксикинон 1775
 2-Метил-1,4-нафтохинон (менадione) 1187, 1775
 N¹-Метилникотинамид 894, 916, 918, 1732 и сл.
 Метиловые эфиры
 в пептидном синтезе 121
 жирных кислот 151
 5-Метил-2-окси-4-аминопиримидин (5-метилцитозин) 208
 α-Метил-β-оксипутирил-СоА 950
 N-Метил-2-пиридинальдоксиимид 1441
 2'-О-Метилпсевдоуридин 234
 Метилтестостерон 1585
 Метилтетрагидрофолат 945
 N⁵-Метилтетрагидрофолат 854, 893
 N⁵-Метилтетрагидрофолат-гомоцистеин—метилтрансфераза 944
 N⁵,N¹⁰-Метилтетрагидрофолатциклогидролаза 890 и сл.
 Метилтетрозо-1-фосфат 566
 5'-Метилтиоаденозин 931 и сл., 945 и сл.
 5'-Метилтиоаденозин-фосфоорилаза 946 и сл.
 1-Метил-2-тиокарбэтоксимидазол 1560 и сл.
 5'-Метилтиорибозо-1-фосфат 932, 945 и сл.
 Метилтрансфераза (метилфераза) 894, 915
 2'-О-Метилуридин 234
 3-Метилуридин 234
 5-Метилуридин (риботимидин) 234
 Метилхолантрен 85, 512
 4α-Метил-Δ⁷-холестенол 803
 4α-Метил-Δ⁸-холестенол 803
 N-Метилфенилгидроксилламин 513
 Метилферазы 915
 2-Метил-3-фитил-1,4-нафтохинон (витамин K₁) 1204, 1774—1776
 16α-Метил-9α-фтор-Δ¹-кортизол 1629
 2-Метил-9α-фторкортизол 1629
 Метилциклогексан, конформации 34
 2'-О-Метилцитидин 234 и сл.
 5-Метилцитидин 234
 N⁴-Метилцитидин 234
 Метилцитозин 216 и сл., 998
 5-Метилцитозин (5-метил-2-окси-4-аминопиримидин) 208
 2-Метилцитрат, образование 752
 Метионин 105, 108, 935, 1049, 1449 и сл.
 в плазме крови 1159
 — составе когерина 1663
 — — коллагена, эластина и белка эмали 1470
 влияние на синтез креатина 915
 и витамин B₁₂ 1752
 — недостаточность витамина E 1772
 замещение 1099

- как источник цистеина 885
 — незаменимая аминокислота 879, 1704
 кодон 1057
 метаболизм 854 и сл., 945—947
 недостаточность 1712
 переметилирование 893 и сл., 916
 поглощение тканями мозга 879
 потребность 1709, 1754 и сл.
 расщепление 181 и сл.
 синтез 844, 853—855, 893 и сл.
 содержание в белках 169
 стабилизация α -спирали 190
 — β -структуры 194
 Метионин-аденозилтрансфераза 893
 Метионин-синтаза (гомоцистеин-метил-
 трансфераза) 854
 5-Метоксиндолуксусная кислота 928 и
 сл.
 3-Метоксинорэпинефрин (норметанеф-
 рин) 1604
 3-Метокси-4-оксиминдальная кислота
 1604 и сл., 1608
 3-Метокси-4-оксиминдальный альдегид
 1604
 3-Метокси-4-оксифенилглицоль 1604 и сл.
 3-Метокси-4-оксифенилэтанол 927 и сл.
 5-Метокситриптофол 929
 Мигелин 1451—1456
 Миелопероксидаза 522
 β_2 -Микроглобулин 1163, 1174
 Микроорганизмы
 аминокислоты
 — метаболизм 833—842
 — синтез 842—850
 — фиксация серы 850—868
 метаболизм
 — исследование 388 и сл.
 — углеводов 609—611
 мутации 1004 и сл.
 полисахариды 614
 Микросомы 381, 420
 Микротрубочки 382—384
 Микрофиламенты 384
 Микроцитарная анемия 1116
 Миоглобин 1097, 1271, 1291
 в моче 1372
 молекулярная масса и pI 125
 образование 924
 рентгенограмма 186
 содержание аминокислот 169
 α -спираль 189
 транспорт CO_2 1252 и сл.
 характеристика 1264
 Миозин 1278, 1400—1416, 1423, 1437
 в мозговом веществе надпочечников
 1603
 S_1 1409 и сл., 1415
 Миоинозит 70, 656, 1459, 1753
 Миристиновая кислота (n -тетрадеcano-
 вая кислота) 56, 763
 в молоке 1367
 состав 63
 Мирицилпальмитат 76
 Митоз 1092, 1416
 Митохондрия 380, 394, 417—426, 440
 ацил-CoA—синтетаза 744
 бурого жира 452 и сл.
 дыхание 440
 железосероцентры 485—487
 перенос через внутреннюю мембрану
 422—426
 РНК-полимераза 1070
 спектр поглощения 430
 сравнение с хлоропластами 726
 структура 417—421
 супероксиддисмутаза 1112, 1115
 удлинение жирных кислот 759 и сл.
 флавопротенды 473
 химический состав 420 и сл.
 эволюционное происхождение 453 и
 сл.
 Михаэлиса — Ментен
 кинетика 546
 константа (K_m) 14, 291, 362, 422,
 463, 574, 584, 626, 653, 658
 — для киназы фосфоорилазы 624
 — — транспорта глюкозы 643
 — — фруктозо-6-фосфата 564
 — при образовании α -кетоглутаро-
 вой кислоты 406
 — — — цитрата 404
 — — регенерации оксалоацетата
 411
 — природа 252 и сл.
 — ферментативных реакций 249—
 256
 Мицеллы 86—92
 Мозг 786, 796, 798, 996
 актин 1415
 γ -аминомасляная кислота 909, 924
 белки 1037
 — синтез 1552
 вещество Р 1449
 влияние конъюгатов билирубина
 1275
 ганглиозиды 75
 гликоген-ветвящий фермент 628
 гликолиз 566
 глюкоза 552, 557
 декарбоксилирование аминокислот
 876
 меланин 954
 метаболизм 21, 1458—1465

- гликогенных аминокислот 937
- β -оксимасляной кислоты 739
- монооксигеназы 508
- поглощение аминокислот 879
- полипептиды 1447—1449
- потребность в фосфатидилхолине 786 и сл.
- рецептор ангиотензина 1667
- мускарина 1438
- тестостерона 1583
- синтез катехоламинов 953
- мочевины 901
- тирозингидроксилаза 1602
- транспорт аминокислот 876
- флавопротенды 473
- цистатионин 886
- цитохромы 487
- энкефалины и эндорфины 1449 и сл.
- эрготионеин 959
- Молекулярные массы белков 125—136
- Молекулярные сита, определение молекулярных масс белков 133
- Молибден
 - в составе сульфитоксидазы 497
 - как незаменимый компонент пищи 1704, 1720 и сл.
- Молибденсодержащие флавожелезопротенды 503—505
- Молиша реакция 43
- Молозиво 1369 и сл.
- Молоко 1364—1369, 1391, 1700, 1767
 - белки 1365 и сл., 1368 и сл.
 - выделение под действием окситоцина 1533, 1662, 1669
 - — — пролактина 1689
 - групповые вещества крови 1281
 - иод 1540
 - как источник пантотеновой кислоты 1739
 - — — рибофлавина 1731
 - — — тиамина 1727
 - липиды 731, 734, 1366 и сл.
 - минеральные вещества 1365 и сл.
 - пргнандиол 1594
 - олигосахариды 662
 - состав 1365—1369
 - флавопротенды 474
- Молочная железа
 - влияние гормонов 1532—1535
 - кортизола 1619
 - прогестерона 1595
 - эстрогенов 1592 и сл.
 - катаболизм глюкозы 605
 - развитие 1689
 - синтез жирных кислот 753
- Молочная кислота
 - в плазме крови 1159
- потовых железах 1348
- слюне 1351
- значение рК 114
- как источник энергии при мышечных сокращениях 1419—1422
- образование 575—577
- глюкозы 587—590
- клетками костной ткани 1508, 1569
- при гликолизе 559
- окислении пировиноградной кислоты 580
- L-Молочная кислота 110
- Моноаминомонокарбоновая кислота, кривая титрования 116 и сл.
- Моноаминоксидаза 505 и сл., 896, 928, 933, 947, 1444
 - в метаболизме адреналина 1605
 - митохондриях 421
 - ингибирование 1426
- Моноамины 473
- Моноацилглицерины 62—66, 732—734
- Моноацилдиоксиацетонфосфат 790
- Монобромтирозин 1038
- Моноеновая кислота 747
- N³-Моноодгистидин 1545
- Моноодтирозин 1038, 1546, 1545, 1547, 1548, 1551
- ϵ -N-Монометиллизин 1025, 1037
- Мононуклеотиды, распад 992
- Монооксигеназа 508—516, 1611
 - окисление жирных кислот 750
- Моносахариды 25—45, 614
 - биологически важные гексозы и пентозы 35 и сл.
 - конформация 33—35
 - отнесение конфигурации 26—28
 - производные 36—41
 - реакции 41—45
 - циклические формулы 28—33
- Моносиалоганглиозид 1454
- Монтаповая кислота (n-октакозановая кислота) 56
- Моркьо синдром 1495
- Морото — Лами синдром 1496
- Морфин 1326, 1450
- Мотилин 1364, 1670
- Моча 1273
 - аминокислоты 1384
 - бикарбонат 1384
 - билирубин 1274
 - глобулин 1397
 - камни 1389 и сл.
 - механизм экскреции 1374—1385
 - патологические составные части 1395—1398
 - пептиды 1384

- подкисление 1377—1379
 образование 1372 и сл.
 состав и свойства 1389—1395
 — суточный 1384
 рН 1331, 1391 и сл.
 — определяющие факторы 1380
 «Моча» — кленовый сироп (заболевание) 948, 1119
 Мочевая кислота 209, 969, 992—998, 1373, 1386
 в моче 1384, 1393
 — — в осадках 1391
 — плазме крови 1159
 — составе камней 1399
 лактим-лактимная таутомерия 209
 Мочевина 260, 997, 1373, 1382 и сл.
 биуретовая реакция 119
 в мозге 1384, 1393
 — катаболизме аргинина 958
 — — пуринов 992
 — плазме крови 1159, 1616
 — слюне 1351
 как денатурирующий агент 99, 204
 образование 883
 — влияние глюкагона 1646 и сл.
 — — АСТН 1681
 синтез 11, 900—902, 907
 цис,цис-Муконовая кислота 507, 509
 Мукополисахаридоз 1495 и сл.
 Мукополисахариды см. Гликозаминогликаны
 Муравьиная кислота 181, 891
 в метаболизме ацетилфосфата 610
 значение рК 114
 Мускарин 1426, 1438
 Мускариновый синапс 1438
 Мутагены 991
 Мутазы 650
 Мутаротаза 547, 651
 Мутаротация 29
 тетраметилглюкозы 293
 Муцин 662, 664—666, 1350 и сл.
 Мутация 22, 222 и сл., 1001 и сл., 1012, 1100, 1235
 в X-хромосоме 1183
 делеции и вставки 1103 и сл.
 и генетические вариации структуры белков 1095 и сл.
 и генетический код 1061 и сл.
 миссенс- 1063
 нонсенс- 1063
 сдвига рамки 1064
 супрессия 1063 и сл.
 точечная 1103, 1114, 1233 и сл.
 у микроорганизмов 1004
 Мышца 349, 1400—1423
 альбумин 1169
 альдолаза 566—569
 влияние инсулина 1637 и сл.
 — катехоламинов 1607 и сл.
 дегидрогеназы 465
 действие адреналина 1532
 — кортикостероидов 1617
 источник энергии 1417—1422
 микрофиламенты 384
 миоглобин 1252 и сл., 1264
 окисление внемитохондриального NADH 435 и сл.
 система сокращения 1402—1417
 — — филаменты толстые 1404—1406
 — — — тонкие 1406—1410
 цитохромы 487
 Надмуравьиная кислота 179
 Надпочечники
 декарбоксилаза ароматических кислот 927
 действие ангиотензина II 1388
 дыхание тканей 440
 кора 480, 1334, 1382, 1533, 1658
 — актомиозиновая система 1416
 — атрофия 1661
 — геморрагический некроз 1739
 — глюкокортикоидные гормоны 598
 — действие АСТН 1678
 — железосеропротеиды 483
 — катаболизм глюкозы 605
 — монооксигеназы 513 и сл.
 — недостаточность 1311, 1377
 — стероидные гормоны 645, 808
 — флавопротеиды 473
 мозговое вещество, гиперфункция 1608
 — — синтез катехоламинов 1442
 мозговой слой 953 и сл.
 опухоль 1379
 синтез андрогенов 1577—1579
 — прогестерона 1593
 содержание аскорбиновой кислоты 1609
 стимуляция образования стероидных гормонов 827
 Насекомые
 гормоны 1090
 птерины 1745
 ресилин 1481
 синтез жирных кислот 762
 хитин 1481
 экдизон, влияние на процесс линьки 85
 Наследственные нарушения метаболизма 1116—1124
 Насыщенные жирные кислоты 55—57

- Натриевый насос 377—379
 Натрий-уретический гормон (третий фактор) 1309
 Натрия сульфат 110, 140
 Натрия хлорид 100
 ионизация 110
 при выделении нуклеиновых кислот 213
 Нафтирезорцин 43
 α-Нафтол 43
 Начальная скорость ферментативной реакции 250
 Небелковые компоненты плазмы крови 1159
 Небуларин 211
 Негеминовое железо
 при переносе электронов 429 и сл., 432
 в составе сукцинатдегидрогеназы 409
 Негемовые белки, при переносе электронов 427, 432
 Нейраминидаза 1142 и сл., 1284, 1638
 Нейрогипофизарные гормоны 1662—1670
см. также Вазопрессин; Керерин; Меланоцитстимулирующий гормон; Окситоцин
 аминокислотная последовательность 1108
 биосинтез 1665
 действие 1667—1670
 секреция 1666 и сл.
 химия 1662—1665
 Нейромедиаторы 1436—1447
 Нейроны 1457 и сл.
 Нейротензин 1363 и сл.
 Нейротрубочки 1456 и сл.
 Нейрофизины 1665
 Нейрофиламенты 1456 и сл.
 Нейтральные жиры 62—71
 Неконкурентное ингибирование ферментов 261—265
 Нексин 1423
 Неорганический фосфат — транслонказа 689
 Неохимотрипсинаген 278
 Нервоновая кислота (*цис*-15-тетракозеновая) 58
 Нервная ткань *см. также* Центральная нервная система
 мозга 1458—1465
 состав 1451—1458
 функции 1425—1451
 Нервные газы 1441
 Нервные импульсы
 образование 1524—1526
 передача 1434—1451
 проведение 1427—1434
 Нервные клетки, клеточный цикл 1091
Нернста уравнение 339
 Неэлектролиты 1382—1385
 Нигерицин 451 и сл.
 Никотин 1426, 1438
 Никотинамид (ниацинамид) 247, 469—472, 1732 и сл.
 в молозиве 1370
 — синтезе пиридиннуклеотидов 988 и сл.
 переметилирование 916
 Никотинамидаза 1732
 Никотинамид-динуклеотид—гликогидролаза 989
 Никотинамидмононуклеотид (NMN) 471, 988 и сл., 1017
 Никотинамиднуклеотидтрансгидрогеназа 471
 Никотиновая кислота (ниацин) 781, 1704, 1731—1735
 антиметаболиты 268
 биогенез и метаболизм 1731—1733
 в молоке 1367
 как необходимый компонент пищи 1704
 недостаточность 1733 и сл.
 образование 963, 988
 переметилирование 916
 потребность 1734 и сл.
 — суточная 1707
 Никотиновый синапс 1438
 Никотинуриновая кислота (никотиноил-глицин) 1732 и сл.
 Никталопия (ночная слепота) 1522
 Никтурия 1390
 Нилана — Пика болезнь 796 и сл.
 Нингидрин, реакция с аминокислотами 118 и сл.
 Нитрат 501—503, 835 и сл., 1287
 Нитратредуктаза 501, 836
 Нитрид 1287
 Нитрит 43, 474
 Нитробензол 1287
 Нитрогеназа 502, 834 и сл.
n-Нитрофенилацетат 294
n-Нитрофенол, образование 294
n-Нонановая кислота (пеларгоновая кислота) 56, 61
 Нордреналин 828, 1193, 1426, 1532, 1600, 1684
 влияние на мобилизацию липидов 773
 в синтезе мелантоина 1671
 действие 1605—1608
 как нейромедиатор 1443 и сл.
 метаболизм 1603—1605
 образование 508, 513

- синтез 1601—1603
 Нордигидрогваретовая кислота 430
 Нормальный конформер 34
 Норофтальмовая кислота 1516
 Норстероиды 1585
 19-Нортестостерон 1585
Норума болезнь 1120
 Нуклеаза
 в кишечных секретах 1359
 — лизосомах 381
 действие 217 и сл.
 специфичность 219
 Нуклеация 1504
 Нуклеиновые кислоты 13, 207—236 *см.*
 также ДНК и РНК
 компоненты 207—214
 метаболизм, в мозге 1462 и сл.
 — влияние кортикостероидов 1618 и
 сл.
 — — эстрогенов 1590 и сл.
 синтез, влияние инсулина 1640 и сл.
 — — кортикостероидов 1624 и сл.
 — — сульфатного фактора 1694
 расщепление 991—999
 Нуклеозидаза 992
 Нуклеозид-дифосфат-киназа 408, 421,
 584, 981
 Нуклеозиддифосфатсахара 650 и сл.
 Нуклеозиды 210 и сл., 1619
 в тРНК 234 и сл.
 Нуклеопротениды 1390
 Нуклеотидаза 1359
 кишечная 992
 Нуклеотидный код 1033—1039
 Нуклеотиды 207, 211—213
 восстановленные, источники 760—
 762
 последовательность в тРНК 236
 разделение и анализ 214
 NAD (NAD⁺) 247, 396, 442, 450, 457—
 472, 505, 651—657, 1731 и сл., 1734
 в метаболизме аминокислот 866
 — — андрогенов 1579
 — — жирных кислот 743, 758
 — — простагландинов 824 и сл.
 — — треонина 947
 — процессе гликолиза 558—561,
 568—570, 575—581
 — — глюконеогенеза 589, 591, 595—
 597
 — — переноса электронов 429
 — — фотосинтеза 690 и сл.; 714
 — синтезе аминокислот 846
 — — инозита 1753
 — цикле лимонной кислоты 406 и
 сл., 409, 413 и сл., 416, 441
 и флавопротениды 484
 как акцептор электронов 473, 497
 при гемолитической анемии 1286
 — репликации ДНК 1016
 — фиксации аммиака 838, 840
 связывание 464—469
 синтез 962 и сл., 988 и сл.
 структура 457—459
 трансгидрогеназная реакция 442 и
 сл.
 NADаза (никотинамидадениндинуклео-
 тидгликогидролаза) 1732
 NAD-зависимая альдегиддегидрогеназа
 611
 NADкиназа 989
 NAD-пирофосфорилаза 988
 NADH 458 и сл., 463, 473, 569—571, 584,
 646, 653—655, 771 и сл., 781
 в восстановительных системах 498
 — метаболизме аминокислот 843,
 848, 857, 888
 — — витамина D 1768
 — — эстрогенов 1589
 — процессе гликолиза 557, 559, 576
 и сл., 594—597
 — — глюконеогенеза 588 и сл.
 — — фотосинтеза 686, 691, 694, 710
 и сл.
 — синтезе жирных кислот 760 и сл.
 — цикле лимонной кислоты 406,
 411, 413, 416
 восстановление метгемоглобина 1287
 — ретины 1761
 и бактериальные цитохромы 494
 — гем-оксидазы 517
 — перенос электронов 430 и сл.
 — убихинон 430—432, 485—487
 — флавопротенидные монооксигена-
 зы 511
 — флавопротениды 477
 кривые потенциометрического титро-
 вания 342
 образование 746
 окисление 435—437, 522
 поглощение света 464
 при восстановлении нитрата 836
 — гликолизе 463 и сл.
 — образовании плазмалогенов
 788—791
 — окислительном фосфорилировании
 437 и сл., 448, 451
 трансгидрогеназная реакция 442 и
 сл.
 электродный потенциал 334
 NADH-дегидрогеназа 397, 495
 в митохондриях 421
 и железосеропротениды 486
 — перенос электронов 430, 432, 434

- NADH-метгемоглобинредуктаза 1119
 NADP (NADP⁺) 396 и сл., 457 и сл.,
 460, 586, 600 и сл., 605—607, 1115
 в метаболизме андрогенов 1579
 — — простагландинов 824
 — — треонина 947
 — процессе фотосинтеза 701, 714—
 716, 721, 724
 — — восстановления 720 и сл.
 — цикле лимонной кислоты 406
 и дегидрогеназы 461
 — флавопротеиды 484
 как акцептор электронов 473 и сл.
 образование 989
 при гемолитической анемии 1286 и
 сл.
 — реутилизации нода 1556
 трансгидрогеназная реакция 442 и
 сл.
 NADP-редуктаза 473
 NADP-NAD-трансгидрогеназа 451
 NADPH 463, 599, 602, 606 и сл., 655,
 657, 801, 842 и сл., 887
 в восстановительных системах 498,
 501 и сл.
 — метаболизме лизина 956
 — мозга 1459
 — — триптофана 962
 — — эстрогенов 1588
 — процессе фотосинтеза 684 и сл.,
 688—691, 693, 697 и сл., 721—
 727
 — синтезе кортикостероидов 1611
 восстановление глутатиона 1290
 — метгемоглобина 1287
 — ретиналя 1761
 и биологические свойства АСТН
 1680
 — гем-оксидазы 517
 — малик-фермент 585
 — флавопротеидные монооксигена-
 зы 511
 — флавопротеиды 471, 477
 — цитохром P₄₅₀ 517
 как субстрат флавопротеидов 473
 поглощение света 464
 при восстановлении нитрата 836
 — — флавопротеидов 484
 — образовании дезоксирибонуклео-
 тидов 983 и сл.
 — — желчных пигментов 1270 и сл.
 — — плазмалогенов 788, 791
 — окислении жирных кислот 749
 — регуляции метаболизма липидов
 770—772
 — синтезе жирных кислот 753 и сл.,
 758, 761, 770—777
 — фагоцитозе 1298
 — фиксации аммиака 837—841, 895
 и сл.
 трансгидрогеназная реакция 442 и
 сл.
 Овальбумин 260, 1591
 гликозидные связи 662
 лизоцим 314 и сл.
 молекулярная масса и pI 125
 отсутствие N-концевой аминогруппы—
 175
 структура олигосахаридов 665
 электрофорез 162
 Овуляция 1533, 1699
 Окисление
 биологическое 456
 внемитохондриального NADH
 глюкозы 327—330, 357
 дофамина 513
 марганца 521
 моносахаридов 45
 остатков цистина 180
 при мышечном сокращении 1419—
 1422
 протокатеховой кислоты 509
 путем дегидрирования 330 и сл.
 сульфита 497
 тимина 509
 тирозина 511, 513
 триптофана 511
 фенилаланина 512 и сл.
 фенолов 513
 NADH 522
 Окислительно-восстановительные реак-
 ции 330—344
 количественные аспекты 337—343
 компонентов дыхательной цепи 439
 одноэлектронный перенос 332—335
 определение 330
 с участием молекулярного кислорода
 326 и сл.
 условия, облегчающие перенос элект-
 ронов 331 и сл.
 энергетические соотношения 343 и
 сл.
 Окислительно-восстановительный потен-
 циал (E)
 дегидрирование сукцината 409
 и активный транспорт в бактерияль-
 ных клетках 452
 компонентов дыхательной цепи 432
 и сл.
 митохондриальной АТФазы 449
 некоторых систем 334 и сл.
 определение 341
 сукцинатдегидрогеназы 410

- ферредоксина 480
 Окислительное фосфорилирование 437—454
 в митохондриях 452 и сл.
 дыхательный контроль 441 и сл.
 и дыхание тканей 439—441
 — митохондриальная АТРаза 447—449
 — эволюционное происхождение митохондрий 453 и сл.
 механизм 444—446
 обратимость 450—452
 разобщители 449 и сл.
 энергетический выход цикла лимонной кислоты 439
 Оксалат кальция, отложение в почках 939
 Оксалоацетат 461, 584, 609—611, 760, 770, 885
 в процессе глюконеогенеза 588—591
 — синтез аминокислот 842
 — фотосинтез 692 и сл.
 ингибиторные свойства 410, 486
 образование 579 и сл., 582—584, 587, 900
 при образовании АТФ 439
 — регуляции цикла лимонной кислоты 414—416
 регенерация 411
 Оксалурия 1399
 Оксамат 561
 Оксиаллизин 1477
 18-Оксиальдостерон, синтез 1611
 2-Окси-4-аминобутират 936 и сл.
 α-Окси-ε-аминокапроновая кислота 956
 11-β-Окси-4-андростен-3,17-дион 1576, 1578, 1609
 3-Оксантранилат-оксигеназа 962
 3-Оксантраниловая кислота 962 и сл.
 α-Окси-ε-ацетамидокапроновая кислота 956
 β-Оксиацил-АПБ—гидратаза 757
 β-Оксиацилдегидрогеназа 759
 β-Оксиацил-СоА-дегидрогеназа 776
 D(—)-β-Оксибарбитурат 461
 β-Оксибарбитуратдегидрогеназа 421
 п-Оксибензоат 513
 м-Оксибензойная кислота, гидролиз эфиров 291
 п-Оксибензойная кислота 952
 Оксобиотин 1742
 β-Оксибутиратдегидрогеназа 776 и сл.
 D-β-Оксибутирил-АПБ 758
 L-β-Оксибутирил-СоА 776
 L(—)-β-Оксибутирил-СоА 461
 Оксигемоглобин 1221, 1225—1230, 1256, 1271
 и изоокислотный сдвиг 1249 и сл.
 — транспорт CO₂ 1246
 — хлоридный сдвиг 1250—1252
 механизм действия 1240—1244
 образование 1236—1239
 Оксиглутамат, декарбоксилирование 937
 γ-Оксиглутамил-δ-полуальдегид в метаболизме оксипролина 936
 Оксид углерода 512
 образование при деградации гема
 гемоглобина 1270
 Оксидоза
 D-аминокислот 382, 503, 896, 939
 L-аминокислот 503, 895 и сл., 936
 — в метаболизме лизина 956
 — состав 476
 в метаболизме полиаминов 933
 медьсодержащие 505 и сл.
 α-оксикислот 382
 Оксидазы флавопротеидные 503
 3β-Оксидегидрогеназа 1611
 β-Оксидеканоил-АПБ 764
 β-Оксидеканоилтиоэфирдегидрогеназа 764
 20α-Оксидигидрокортикостерон 1614
 7α-Окси-5,11-дикетотетранорпростан-1,16-диоевая кислота 825
 Оксидоредуктаза 245, 656
 β-Оксиизобутирил-СоА 949
 β-Оксиизомасляная кислота в метаболизме лейцина 949
 Оксиндол-о-метилтрансфераза 1671
 5-Оксиндолуксусная кислота 928 и сл.
 α-Окси-γ-карбоксипропилтаминпирозофосфат 408
 α-Окси-β-кетoadипиновая кислота 939
 11-Окси-17-кетостероиды 1613
 3-Оксикинуренин 962 и сл.
 3-Окси-L-кинуренин, образование 513
 α-Оксикислоты, субстраты флавопротеидов 473
 ω-Оксикислоты 461
 18-Оксикортикостерон 1610, 1627
 Оксиллизин 1213, 1480, 1511, 1515
 модификация 1037
 5-Оксиллизин 1467, 1470
 5-Окси-L-лизин 1469
 δ-Оксиллизин 1037
 D-β-Оксимасляная кислота 776, 778
 β-Оксимасляная кислота 739, 776—778, 780
 в моче 1398
 как источник энергии при голодании 1779
 при кетозе 1330
 γ-Оксимасляная кислота, в метаболизме мозга 1460

- трис-**(Оксиметил)аминометан, значение pK 114
 Оксиметилглутарил-СоА-редуктаза 1464
 5-Оксиметилдезоксицитидин-5'-фосфат 985 и сл., 1021
 5-Оксиметилфурфурол 42
 Оксиметилцитозин 1021 и сл.
 Оксимиоглобин 1228, 1252 и сл.
 α -Оксимуконной кислоты полуальдегид, образование 509
 15-Оксиперокси-9,11-эндопероксид (простагландин G_2) 821 и сл., 828
 β -Оксипровиноградная кислота 938
 17 α -Оксипрегненолон 1578, 1610
 11 β -Оксипрогестерон 1610
 17 α -Оксипрогестерон 1576, 1578, 1610
 андрогенная активность 1580
 метаболизм 1594
 Оксипролин 1213
 в ресилине 1481
 — экстензине 1481
 метаболизм 936 и сл.
 модификация 1037
 3-Оксипролин 1037
 в опорном белке 1481
 — составе коллагена, эластина и белка эмали 1469 и сл.
 3-Окси-L-пролин (3-оксипролидин-2-карбоновая кислота) 1469
 4-Оксипролин 1037
 в опорном белке 1481
 — составе коллагена, эластина и белка эмали 1469 и сл., 1476
 5-Оксипролин 877 и сл., 884
 5-Оксипролиназа 877 и сл.
 Оксипролинемия 1120
 Оксипролиноксидаза 1120
 3-Оксипропионат 752
 3-Оксипропионатдегидрогеназа 752
 β -Оксипропионил-СоА 925
 β -Оксипропионовая кислота 925
 15-Оксипростагландиндегидрогеназа 824
 10-Оксистероиновая кислота 762
 3 α -Оксистеронид-дегидрогеназа 1579
 3 β -Оксистеронид-дегидрогеназа 1579
 3 α -Оксистероиды 460
 3 β -Оксистероиды 460, 462
 17 β -Оксистерониды 460 и сл.
 3'-Окситиронин 1555
 Окситоцин 1533
 аминокислотная последовательность 1108
 биосинтез 1665
 действие 1662, 1669
 секреция 1666
 структура 1663
 химия 1662—1665
 6-Окси-2,4,5-триаминопиримидин 1728
 5-Окситриптофан 928 и сл., 961
 образование 513
 5-Окситриптофан-декарбоксилаза 928
 5-Окситриптофол 1534, 1685
 o-Оксифенилмолочная кислота 888
 n-Оксифенилмолочная кислота 951 и сл.
 n-Оксифенилпровиноградная кислота 509, 863, 951, 1555, 1756
 n-Оксифенилпируват 951
 n-Оксифенилпируватдиоксигеназа 951—953
 n-Оксифенилпируватоксидаза 1121
 n-Оксифенилуксусная кислота 1756
 δ -Оксихинальдиновая кислота 963
 25-Оксихолекальциферол 1768 и сл.
 7 α -Окси-4-холестен-3-он 807
 7 α -Оксихолестерин 807
 20 α -Оксихолестерин 1577
 2-Оксиэстрон 1589
 5-(β -Оксиэтил)-4-метилтиазол 1724 и сл.
 α -Окситилтиаминпирофосфат 402
 в синтезе валина 852
 2-Оксо-5-аминопентановая кислота 850
 2-Оксо-3-бутеновая кислота 1740
***цис*-9,12-Октадекадненовая кислота** 57
 6,9,12-Октадекатриеновая кислота (γ -линоленовая кислота) 58
 9,11,13-Октадекатриеновая кислота (элеостеариновая кислота) 58
 9,12,15-Октадекатриеновая кислота (α -линоленовая кислота) 58, 60
***транс*-9-Октадеценовая кислота** (элаидиновая кислота) 58 и сл.
 11-Октадеценовая кислота (вакценовая кислота) 58
n-Октакозановая кислота (монтановая кислота) 56
n-Октановая кислота (каприловая кислота) 56, 63
 Октаноил-СоА 762
 Октаноил-ацилпереносящий белок (октаноил-АПБ) 764
 Октаноил-СоА-дегидрогеназа 745
 Октаноил-СоА-синтетаза 744
 Октулозоновая кислота (2-кето-3-дезоксиотулозоновая кислота) 674
 Октулозоновая (2-кето-3-дезоксиотулозоновая кислота) 674
 Омыление нейтральных жиров 64
 Олеил-СоА 762
 Оленовая кислота (*цис*-9-октадеценовая кислота) 58 и сл., 61
 в биосинтезе биотина 1741
 — молоке 1367
 гидратация 762
 образование 764—766

- окисление 747
- состав 63
- Олиго-(α -1,4 $\rightarrow$ α -1,4)-глюкантрансфераза 619
- Олигомицины 450, 722
- Олигопептиды *см. также индивидуальные олигопептиды*
- как нейромедиаторы 1447—1449
- синтез 908—911
- Олигосахаридазы (α - и β -специфичные) 544
- Олигосахариды 25, 45—48, 157
 - биологическая роль 663 и сл.
 - всасывание в кишечнике 545
 - переваривание 543—545
 - связанные с белками в групповых веществах крови 1281—1285
 - синтез 664—669
 - состав 661
 - типы гликозидных связей 662
- Олигурия 1315, 1390
- Оперон 1082
 - лактозный 1082—1085
 - триптофановый 1085 и сл.
- Оппостонус 1726
- Оппоиды 1449
- Опсин 1519—1523, 1527
- Оптическое вращение
 - белков 201 и сл.
 - ДНК 224
- Опухоль
 - лечение 268
 - цитохромы 487
- Орган. перфузия при изучении метаболизма 388
- Оргanelлы, структура 369
- Орнитин 407, 901, 914
 - в моче 1398
 - плазме крови 1159
 - синтезе аргинина 868, 899 и сл., 958
 - как источник глутаминовой кислоты 884
 - метаболизм 936 и сл.
 - синтез 848—850
- Орнитин-глутамат—трансацетилаза 849
- Орнитиндекарбоксилаза 930 и сл.
- Орнитин-карбамоилтрансфераза в митохондриях 421
- Орнитинтранскарбамоилаза 899, 1118
- Орнитинциклаза 850
- Орнитуровая кислота (N^2, N^5 -добензоил-орнитин) 912, 1733
- Оротат-фосфорибозилтрансфераза 980
- Оротидилатдекарбоксилаза 1120
- Оротидилатпирофосфорилаза 1120
- Оротидин 982
- Оротидин-5'-фосфат 980 и сл.
- Оротидин-5'-фосфатдекарбоксилаза 981
- Оротовая ацидурия 982, 1120
- Оротовая кислота (6-карбоксиурацил) 978—981
- Орцин 43
- Осмометр 131
- Осмотическое давление 131 и сл., 1315, 1666
 - внутри клетки 1304 и сл.
 - плазмы крови 1168 и сл.
 - регуляция 1308
- Основания 110—115
 - буферное действие 112—114
- Оссифицирующий миозит 1511
- Остеоартрит гипертрофический 1510
- Остеобласты в костях 1504—1507, 1509, 1569
- Остеокласты 1509, 1569
- Остеолиз 827, 1569
- Остеомалиция 1510
- Остеопороз 1398, 1510, 1592
- Остит фиброзный 1511, 1573
- Открытый промоторный комплекс 1067
- Офтальмовая кислота 1516
- Охронозис 953
- Палочковое зрение 1519—1526
- Пальмитат-синтетаза 753, 754, 1110
- Пальмитилкарнитин, свободная энергия гидролиза 349
- Пальмитиновая кислота 56, 76, 747, 765
 - в молоке 1367
 - меченая 763
 - синтез 753—759
 - состав 63
- Пальмитоилкарнитин 745
- Пальмитоил-СоА 747, 758, 764, 792
- Пальмитооленовая кислота 57 и сл., 765
 - образование 764
 - окисление 747
 - состав 63
- Пальмитоолеил-АПБ 764
- Панкреатический полипептид (APP) 1533, 1631, 1648 и сл.
- Панкреозимин 1357
- Пантоевая кислота 1738
- Пантотеин 989 и сл.
- Пантотеновая кислота 989 и сл., 1738 и сл.
 - в молоке 1367
 - составе ацетил-СоА 400

- как необходимый компонент пищи 1704
 метаболизм 1738 и сл.
 недостаточность 1739
 Панцитопения 1745
 Папаин 1097
 гидролитическое действие 179
 ковалентный катализ 295
 протеолиз иммуноглобулинов 1201
 специфичность 176
 Парагемофилия врожденная 1183, 1188
 Параказеин 1368
 Паракератоз 1720
 Паралич 1333, 1455
 Частека 1726
 Параллельный складчатый листок 192—194
 Парамиксовирус 1141
 Паратгормон (PTH) 1532
 аминокислотная последовательность 1564
 регуляция секреции и действия 1567—1570
 роль в регуляции метаболизма кальция 1499, 1509, 1569—1574
 — — — фосфора 1509
 химия 1562—1567
 Паратиреоидэктомия 1517
 Паратоза (CDP-3,6-дидезокси-D-глюкоза) 657, 660
 Паратгормон, синтез 124
 Парашитовидная железа 1532, 1652
 аденома 1536
 действие простагландинов 826
 секреция гормонов 1517 *см. также* Гиперпаратиреоз; Гипопаратиреозидизм; Кальцитонин; Паратгормон
 Парвальбумин 1409
 Паргилин 1426, 1444
 Паркинсона болезнь (паркинсонизм) 22, 927, 1445 и сл., 1602
 Пароксизмальная гемоглобинурия 1165, 1286
 Пассивный транспорт 362
 Ластера эффект 599
 Паули реакция 119
 Пейджета болезнь 1573
 Пектины 670
 Пеларгоновая кислота (*n*-нонановая кислота) 56, 61
 Пеллагра 871, 1731, 1733, 1777 и сл.
 Пеницилламин 1477
 Пенициллин 1004, 1360, 1374, 1386
 влияние на синтез пептидогликанов 678 и сл.
 С, связывание с альбумином 1170
 Пенреда синдром 1559
 Пента-О-ацетил- α -D-глюкоза 41
 1,2,3,5,6-Пента-О-метил-D-глюцит 46
 1,5-Пентандиол 75
 Пентозоизомсераза 606
 Пентозоэпимераза 606
 Пентозурия 655, 1120, 1395
 Пентозы
 биологически важные 35 и сл.
 взаимопревращения 602
 в плазме крови 1159
 дегидрирование 41 и сл.
 регенерация в фотосинтезе 688
 Пепсин 11, 1286, 1356, 1369, 1692
 выделение 239
 гидролитическое действие 179 и сл.
 денатурация 204
 локализация дисульфидных мостиков 183
 молекулярная масса и рН 125
 оптимум рН действия 260
 переваривание белков 872 и сл. 875
 секреция 926
 — торможение VIP 1364
 специфичность 176
 Пепсиноген 872, 1356, 1622
 В 873
 С 873
 D 873
 Пептид С 1632—1636
 Пептидная связь 95
 геометрия 187 и сл.
 свободная энергия гидролиза 349
 Пептидные карты 172 и сл.
 Пептидогликан 670—672
 в липополисахаридах 673
 синтез 675—680
 Пептиды 95
 анализ последовательности аминокислот 182
 в моче 1384
 выделение 182
 кишечного тракта 1451
 при синтезе инсулина 1632—1636
 Пергидроциклопентанфенантрен 78
 Переаминирование 297
 Переваривание
 белков 872—875
 воздействие алкоголя 781
 липидов 730—733
 иукленновых кислот 991—999
 углеводов 541—545
 Перидинин 705 и сл.
 Периферические белки 370
 Перозис 1718
 Пероксид водорода 326 и сл., 505, 510, 512, 520—523 1287, 1289 и сл., 1547 и сл.

- как акцептор электронов 473
- метаболизм 382
- образование 474
- разложение в пероксисомах 382
- , энергия активации 258
- связывание с медью 500
- Пероксидаза из хрена 522 и сл., 1548
- Пероксидазы 521—523
- Пероксисомы 382
- Перхлорат-ион 1546
- Печень
 - активация жирных кислот 744
 - алкогольдегидрогеназы 465, 468, 470
 - альдегидоксидаза 503, 505
 - δ -аминолевулилат-синтетаза 919
 - биотин 1740
 - больных алкаптонурией 953
 - влияние кортикостероидов 1090 и сл.
 - гем-оксигеназа 517
 - гемсодержащие диоксигеназы 506
 - гистамин 926
 - глюкоген 12, 612, 637 и сл., 935
 - метаболизм 615 и сл., 633—636, 640 и сл.
 - глюкоген-ветвящий фермент 628
 - глюкогенолиз 1109
 - гликолиз 557, 563, 566, 568, 574, 592 и сл., 597 и сл.
 - гллицерол-3-фосфат—дегидрогеназа 568
 - глутатион-S-трансферазы 913 и сл.
 - глюкокиназа 555
 - глюконеогенез 592 и сл., 597 и сл.
 - гуаниндезаминаза 992
 - диоксигеназы 509
 - дыхание тканей 440
 - жировое перерождение 774 и сл., 915
 - и декарбоксилирование ароматических аминокислот 925—930
 - концентрация глюкозы в крови 645
 - метаболизм аминокислот 881—902, 906, 934, 942—945
 - нарушение метаболизма глико-сфинголипидов 796—798
 - недостаточность пантотеновой кислоты 1739
 - как источник глюкозы 642
 - — фосфолипидов 783
 - харбамоилфосфатсинтетаза 979
 - каталаза 521
 - каталитические свойства эстераз 291
 - катехоламины 1605 и сл.
 - контроль биосинтеза гексоз 660
 - лактатдегидрогеназа 577
 - липиды 741
 - медь 1171
 - медьсодержащие оксидазы 505 и сл.
 - β -меркаптопируват-транссульфура-за 942
 - метаболизм серина 938
 - тирозина 950—953
 - треонина 947
 - триптофана 961 и сл.
 - фенилаланина 950—953
 - фруктозы 653
 - цистеина 939, 942 и сл.
 - метилирование фосфатидилэтанол-амина 786
 - митохондрии 420
 - мобилизация липидов 772—775
 - монооксигеназы 511, 513
 - мутазы 650
 - образование заменимых аминокис-лот 884—894
 - мочевой кислоты 993
 - окисление немитохондриального NADH 436
 - 3-оксиантранилат-оксигеназа 962
 - пируваткиназа 574 и сл.
 - поглощение аминокислот 879
 - при болезни Гоше 797
 - лактозилцерамидозе 798
 - отравлениях 774
 - синдроме Леш-Нихана 996
 - процесс переаминирования 881 и сл.
 - регенерация 986
 - регуляция клеточного метаболизма 364
 - рецепторы альдостерона 1624
 - РНК-полимеразы 1069
 - роданеза 483
 - роль в метаболизме углеводов 552—555
 - серин-треонин-дегидратаза 938
 - синтез гиппуровой кислоты 912
 - гистидина 958 и сл.
 - жирных кислот 607, 643, 753, 756
 - мочевины 900
 - нуклеотидных коферментов 988
 - протопорфирина 919
 - пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов 969, 988
 - спермидина 931
 - сфингомиелинов 793
 - скатол и индол 965
 - состав ДНК 216
 - стереоспецифичность ферментов 460
 - сульфитоксидаза 497
 - супероксиддисмутаза 1112
 - сфингомиелиназы 796

- тирозин-глутамат-аминотрансфера-
за 1091
трансаминидазная активность 914
триацилглицерин 739
триптофан-2,3-диоксигеназа 961
углекислый газ 605
уридиндифосфатглюкозодегидроге-
наза 470
флавожелезопротеиды, содержащие
молибден 503 и сл.
флавопротеидные оксидазы 503
флавопротеиды 473
фруктокиназа 1121
холестерин 805—807, 809
цитохромы 487
— P₄₅₀ 512
эпимеразы 651
эрготионеин 959
- Пигменты**
влияние гормонов 1534
— кортикостероидов 1617
дополнительные 705—707
желчные 48, 1361
— в природе 1275
— образование 1270—1274
мочи 1390
- Пиколиновая кислота 962 и сл.
Пикорнавирусы 1139
Пикриновая кислота, осаждение белков
138
Пикротоксин 1426, 1446
Пимелиновая кислота 1740
Пимелойл-CoA 1741
«Пинг-понг»-механизм двусубстратных
ферментативных реакций 255
Пипеколиновая кислота 955
Δ¹-Пиперидин-2,6-дикарбоксилат 859 и
сл.
Δ¹-Пиперидин-2,6-дикарбоксилат-дегид-
рогеназа 859 и сл.
Δ¹-Пиперидин-6-карбоновая кислота 955
и сл.
Пиран 31
Пираноза 31
Пиридин, ускорение мутаротации 293
Пиридиний-ион, значение pK 114
Пиридиннуклеотиды 461
синтез 988 и сл.
Пиридин-3-сульфоновая кислота 268
Пиридоксаль 1735
Пиридоксальфосфат 697, 846, 1037, 1735
в метаболизме серина 938
как кофермент декарбоксилазы ами-
нокислот 924
комплекс с ферментом 846, 856
образование 206
при образовании цистеина 852
- Пиридоксаль-5'-фосфат 1605
в синтезе протопорфирина 919 и
сл.
— фотосинтезе 698
Пиридоксальфосфатзависимые ферменты
295
Пиридоксамин 1735
Пиридоксаминфосфат 845 и сл.
комплекс с ферментом 846
4-Пиридоксовая кислота 1735 и сл.
Пиримидиннуклеозидаза 992
Пиримидиновые нуклеотиды
синтез 978—986, 1110
— запасные пути 982 и сл.
— регуляция 987
метаболизм в мозге 1463
распад 991—999
Пиримидины 207 и сл., 312 и сл., 937
в составе ДНК 216 и сл.
катаболизм 998 и сл.
мутagenные свойства 1062
разделение и анализ 214
спектры поглощения 214
- Пирицидин
А, влияние на перенос электронов
430
ингибиторные свойства 486
Пирвиноградная кислота 610, 918,
935—941, 964
в биосинтезе пропионовой кислоты
611
— плазме крови 1159
— реакции гликолиза 559
— синтезе метионина 854
окисление 579 и сл.
окислительное декарбоксилирование
580—582
- Пироглутаминовая ацидурия 1120
Пироглутаминовая (пирролидонкарбо-
вая) кислота 175, 177, 1037
Пироглутаматгидролаза 1120
Пироглутаматпептидаза 1673
Пирокатехаза 507
Пирофосфат неорганический
в цикле лимонной кислоты 400
гидролиз 351, 585, 627
обмен с АТФ 1596
образование 627, 843
— при гликолизе 560 и сл.
— — метаболизме жирных кислот
744
— — переметиловании 893
— — репликации ДНК 1003, 1011,
1017
— — синтезе гистидина 868
— — — карнозина 909
— — — мочевины 901

- — — пиримидиновых нуклеотидов 982
- — — пуриновых нуклеотидов 970, 976
- — — CoA 990
- — фиксации аммиака 839 и сл.
- — — серы 851
- — фотосинтезе 693, 689
- Пиррофосфатаза неорганическая 351, 585, 627, 976
- 5-Пиррофосфомевалоновая кислота 799 и сл.
- Пиррофосфорилаза 650, 697—699
- Пиррол 1222
- Δ^1 -Пирролин 933
- Δ^1 -Пирролин-5-карбоксилатдегидрогеназа 1119
- Δ^1 -Пирролин-2-карбоновая кислота 850
- Δ^1 -Пирролин-5-карбоновая кислота 848, 888, 936
- Δ^1 -Пирролин-3-окси-5-карбоновая кислота 936 и сл.
- Пируват 402, 461 и сл., 594, 846, 855, 1548
 - в метаболизме этанола 781
 - — — процессе глюконеогенеза 588—591
 - — — фотосинтеза 692 и сл.
 - — — цикле лимонной кислоты 413—415
 - декарбоксилирование 291 и сл., 611, 770
 - образование глюкозы 645
 - окисление 577—582
 - перенос через мембрану 422 и сл.
 - превращение в ацетил-CoA 1458
 - связывание 465, 467, 469
 - утилизация при недостатке пантотеновой кислоты 1739
 - участие в синтезе АТФ 394 и сл.
- Пируватдегидрогеназа 403, 590 и сл.
 - в митохондриях 421
 - — — цикле лимонной кислоты 414
 - и образование ацетильного производного CoA 398—404
- Пируватдекарбоксилаза 292, 1037
- Пируваткарбоксилаза 588, 590 и сл., 1120, 1741
 - при образовании оксалоацетата 582 и сл.
- Пируваткиназа 272 и сл., 575, 584, 587, 593, 595 и сл.
 - влияние глюкагона 1647
 - кинетический анализ действия 273
 - недостаток 1289, 1291
- Пируваттранслоказа 421
- Питательные вещества 1703—1721
 - белки 1709
 - — — биологическая ценность 1710—1712
 - — — недостаточность 1712—1714
 - калорийность 356—358
 - липиды 1714—1717
 - минеральные 1717—1721
 - необходимые 1704
 - потребность человека 1708 и сл.
 - суточные рекомендуемые дозы 1706 и сл.
 - углеводы 1717
- Плазмалогены 68 и сл.
 - в нервной ткани 1453
 - — — плазме крови 1159
 - образование 788—791
- Плазматическая мембрана 368—375
- Плазмин 1036, 1389
 - активный центр и механизм действия 299, 305
 - в половом цикле 1699
 - ковалентный катализ 295
 - при растворении сгустков крови 1192 и сл.
- Плазминоген 1036, 1192 и сл., 1699
- Пластохинон 718 и сл.
- Пластоцианин 720 и сл.
- Плесневые грибы, флавопротенды 473
- Поджелудочная железа 1631—1649
 - дыхание 440
 - РНКазы 218 и сл., 233, 235
 - — — аминокислотная последовательность 307
 - — — специфичность 219
 - сок см. Поджелудочный сок
 - секреция инсулина 1632—1644
 - — — глюкагона 1644—1647
 - — — панкреатического полипептида 1648 и сл.
 - — — соматостатина 1647 и сл.
- Поджелудочный сок
 - объем 1313
 - pH 1345
 - секреция 1356 и сл.
 - — — влияние VIP 1364
 - — — гормонов 1534
- электролиты
 - — — концентрация 1345
 - — — состав 1313
- Полиаденилатполимераза 1073
- Полиаденозиндифосфорибоза 471
- Полиамины, биосинтез 930—933, 1591
- Полиаффинность, концепция 284
- Поли-L-глутаминовая кислота, дисперсия оптического вращения 202
- Полидипсин 1668
- Полилизин 1055 и сл.
- Полиметакриловая кислота 152

- Полиневрит 1737
 Полиненасыщенные жирные кислоты 764—767
 как необходимый компонент пищи 1704, 1714 и сл., 1774
 Полинуклеотидфосфорилаза 1055
 Полинуклеотиды 1055 и 1057
 синтетические 221 и сл.
 Полиолы 655 и сл.
 Полипептиды 381
 дисульфидные связи 109
 нервной системы 1447—1449
 панкреатические 1533, 1631, 1648 и сл.
 синтез
 — инициация 1047—1051
 — терминация 1052
 — элонгация 1051
 Полипиррилметан 922 и сл.
 Полипролин 1055
 Полирибосома (полисома) 1052
 Полисахариды 13, 25, 48—52
 анализ структуры 51 и сл.
 в плазме крови 1159
 как антигены 1196
 — источник ацетил-СоА 752
 — резерв энергии 612—615
 капсулярные 674
 — синтез 679
 переваривание 542 и сл.
 полидисперсность 51
 Полистирол сульфированный 152
 Полифенилаланин 1055
 Полиурия 1668
 Полицитемия 1259, 1269, 1393
 Половые гормоны
 женские 1586—1593
 — биосинтез 1587 и сл.
 — и половые циклы у самок 1592 и сл.
 — метаболизм 1588 и сл.
 — синтетические 1593
 — функции 1589—1592
 — химия 1586 и сл.
 мужские 1575—1585
 — аналоги 1584 и сл.
 — биосинтез 1576—1579
 — метаболизм 1579—1582
 — функции 1582—1584
 — химия 1575 и сл.
 Положительные аллостерические эффекты 269
 Полуальдегид малоновой кислоты 461
 Полуацеталь 29, 292
 Полукетали 29
 Полпе болезнь 640
 Порфин 1222 и сл.
 Порфирин 1222—1224, 1275, 1361, 1390, 1398
 Порфиринурия 1291
 Порфирины 918—924
 и перенос электронов 427—429
 Порфирия 919, 1120, 1291 и сл., 1398
 Порфириогенные лекарства 1165
 Порфироспин 1523 и сл.
 Порфобилиноген 1292, 1398
 превращение в протопорфирин 922—924
 Порфобилиноген-деаминаза 922
 Последовательный механизм двухсубстратных ферментативных реакций 255
 Почвенная бактерия, монооксигеназы 513
 Почка 476, 487, 512, 547, 640, 911, 913 и сл., 1372—1399
 активация жирных кислот 744
 всасывание аминокислот 876, 879
 гидролиз глюкозо-6-фосфата 642
 гликолиз 593
 глутаминаза 937
 действие вазопрессина 1667 и сл.
 декарбоксилаза ароматических аминокислот 927 и сл.
 дыхание тканей 440
 и гипертония 1387—1389
 — метаболизм углеводов 552, 556 и сл., 593
 катаболизм пуринов 992
 клиренс 1373 и сл.
 β-меркаптопируват-транссульфураза 942
 нарушение функции 995 и сл.
 окисление сульфидов 943
 3-оксисантракилат-оксигеназа 962
 отложение оксалата кальция 939
 пируваткиназа 575
 регуляция рН внеклеточной жидкости 1319—1324, 1326
 синтез мочевины 901
 сфингомиелиназы 796
 транспортный максимум 1374
 флавопротенные оксидазы 503
 флавопротеиды 473
 экскреторные механизмы 1374—1385
 Преальбумин 1162, 1171
 Прегнандиол 1594, 1700
 Прегненолон 514, 1576—1578, 1610, 1682
 Прекалликреин 1189
 Прелюмипродопсин (батородопсин) 1521, 1526
 Препрогормоны 1531
 Препроинсулин 1635
 Препропаратгормон 1565 и сл., 1635
 Прескаленипрофосфат 800 и сл.
 Префенатдегидратаза 862

- Префеновая кислота 862 и сл.
 Пристановая кислота 749
 Пробенецид 1386, 1393
 Прогестерон 83, 1535, 1584, 1593—1597, 1699 и сл.
 влияние простагландинов на уровень в крови 830
 в синтезе андрогенов 1578
 — — кортикостероидов 1610
 и образование белков молока 1689
 Прогестины 1597
 Прогоркание масла 61
 Прогормоны 1531, 1536
 Пронисулин 200, 1036, 1536, 1632, 1634—1636
 Прокарбоксипептидаза 874, 1357
 Прокариоты 230
 ДНК-полимеразы 1010—1013
 инициация синтеза полипептидов 1047—1049
 рибосомы 1045
 созревание транскриптов РНК 1070
 Прокollaген 1473
 Прокollaгеновая пептидаза 1475
 Пролактин (лютеотропин) 1533, 1683, 1687
 в половом цикле 1699
 свойства 1686, 1692
 секреция 1685
 — регуляция 1537
 Пролактинстимулирующий гормон (PRH) 1537, 1684
 Пролактинотормозящий гормон (PRIH) 1537, 1684
 Пролин 105, 108, 177, 407, 670, 935, 1039
 в коллагене, эластине и белке эмали 1467, 1469 и сл., 1473, 1476, 1511
 дестабилизация α -спирали 190
 — β -структуры 194
 как заменимая аминокислота 879
 — источник глутаминовой кислоты 884
 метаболизм 936 и сл.
 модификация 1037 и сл.
 поглощение тканями мозга 879
 реакция с нингидрином 118
 синтез 844, 848—850, 888
 содержание в белках 169
 D-Пролин 1206
 L-Пролин 1206
 L-Пролинамид, гидролиз 283
 Пролингидроксилаза 1476, 1622
 Пролиноксидаза 936, 1119
 Пролиллейцилглицинамид 1666
 Промотор 1082
 1,2-Пропандиол 1751
 1,3-Пропандиол 75
 Пропранолол 1443
 Пропердин 1215 и сл.
 Пропилтиоурацил 1560
 Пропионат, метаболизм 750—752
 Пропионаткарбоксилаза 1119
 Пропионил-CoA 611, 743, 750—752
 в метаболизме валина 949
 — — изолейцина 948, 950
 — — метионина 945 и сл.
 — — треонина 947
 при образовании β -аланина 925
 Пропионил-CoA—карбоксилаза 751 и сл., 1741
 Пропионовая ацидемия 752
 Пропионовая кислота 750
 биосинтез у микроорганизмов 610 и сл.
 Пропионовый альдегид 1751
 Проростки пшеницы, состав ДНК 216
 Простановая кислота 816
 Простагландин А-изомераза 825
 Простагландин В-изомераза 825
 Простагландин-9-оксидгидрогеназа 825
 Простагландинсинтаза 821
 Простагландины 816—832, 1388, 1622
 биологическое действие 825—832
 биосинтез 791, 820—823, 1509
 — действие TSH 1675
 — предшественники 1715
 в половом цикле 1699
 — семенной плазме 1584
 и секреция соматостатина 1691
 метаболизм 824 и сл.
 первичные источники 767
 химические свойства 816—820
 Простигмин 1426
 Пространственная (стернческая) специфичность ферментов 284
 Протамины 232
 Протеазы
 в лизосомах 381
 участие в контроле биологических процессов 200
 Протеиназы 1107, 1298
 в молоке 1369
 — секрете поджелудочной железы 1357
 — семенной плазме 1584
 гидролиз иммуноглобулинов 1200 и сл.
 — кининогена 1389
 — миозина 1405
 ингибирование 1163, 1170
 Протеникиназа 1539
 действие АСТН 1682
 — глюкогона 1645
 — катехоламинов 1605, 1607

- регуляторный контроль 280
 регуляция метаболизма 365—368
 фосфорилирующее действие 279
- Протениметилаза II 915
- Протеинурия 1397
- Протеогликаны 1482—1497
 агрегаты 1489—1492
 биосинтез 1487—1489
 обновление 1494—1497
 структура 1482—1487
 функции 1493 и сл.
- Протеолипиды 1455 и сл.
- Протолитические ферменты
 действие 179—182
 специфичность 176
- Противоточное распределение 144—147
- Протон
 влияние на связывание гемоглобина
 с кислородом 1238 и сл.
 давление 341
- Протонный ток 446
- Протопорфирин 1262
 синтез 919—924
 тиольный эфир 1037
- III 923 и сл., 1223
- IX 1291
- Протромбин 1179, 1185—1188
 в лимфе 1341
 ковалентная модификация аминокислот 1037
- Профлавин 1054
 мутагенные свойства 1062
- Профосфолипаза 1357
- Прозластаза 874, 1179, 1357, 1480
- Псевдоуридин (5-рибозилурацил) 234 и сл.
- Псевдохолинэстераза 1118
- D-Психоза 27
- Психические расстройства 22
- Психозин 794
- Птерин 1743, 1745
- Птерин-использующие монооксигеназы 511 и сл.
- Птероевая кислота 1743
- Пулулаза 51
- Пуриннуклеозидфосфоорилаза 976
- Пуриновые нуклеотиды 983—986
 распад 991—998
 синтез 968—978
 — ингибиторы 990 и сл.
 — регуляция 977 и сл., 987
- Пурины
 в синтезе ДНК 1746
 — составе ДНК 216 и сл.
 катаболизм 992—995
 мутагенные свойства 1062
 разделение и анализ 214
- синтез 1300, 1745
 — интермедиаты 866
 — роль глутаминна 937
 спектры поглощения 214
- Пурамицин 1668, 1691
 ингибирование белкового синтеза 1053
- Путидаредоксин 480, 515
- Путресцин 230, 930 и сл., 1591
 в биосинтезе спермидина 932
 метаболизм 932 и сл.
- Пчелиный яд
 апамин 1447
 фосфолипаза A₂ 1277
- pH 111 и сл.
 влияние на вторичную структуру ДНК 225 и сл.
 — скорость реакций 259—261
 внеклеточных жидкостей 1345
 желчи 1360
 и активность химотрипсина 298
 — денатурация белков 204
 — протонное давление 341
 — спектры поглощения белков 201
 — электродные потенциалы некоторых систем 334
 изоионная точка 115
 крови 1218, 1222, 1246 и сл.
 молока 1366, 1368
 мочи 1328, 1380, 1391 и сл.
 оптимума панкреатической α -амилазы 543
 панкреатического сока 1356
 пепсиногена 873
 переваривания липидов в желудке 730 и сл.
 плазмы 1316—1324, 1328, 1345
 пота 1348
 при ионообменной хроматографии 152, 155
 — ковалентном катализе 294
 — электрофорезе 161 и сл.
 связывания гемоглобина с O₂ 1238
 — Ca²⁺ с белками 1501
 секретов пищеварительного тракта 1349
 синовиальной жидкости 1341
 слез 1348
 слюны 1351
 уксусной кислоты 114
- Рабдовирусы 1141
- Равновесие 325, 329
 константа 343
 седиментационное 129 и сл.
 химическое 325 и сл.

- Радиоиммунный анализ 391
 Разобшители окислительного фосфорилирования 449 и сл.
 Разрушение клетки и изучение метаболизма 368 и сл.
 α -L-Рамноза 39
 Распределительная хроматография 145, 148—151
 Растворимость белков 138—141
 Рацемаза 957
 Реакция преципитации 1195
 Δ -5 α -Редуктаза 1121
 Δ^4 -Редуктаза 1579
 Редуктазы ароматических α -кетокислот 952
 Регуляторный гормон лютеинизирующего гормона (LH-RH) 1537, 1582, 1684 и сл.
 действие мелатонина 1670
 регуляция секреции эстрогенов 1589
 Резерпин 1444
 Резорцин 43
 Релаксин 1532, 1597 и сл.
 Ренатурация ДНК 226 и сл.
 Ренин 1387 и сл., 1612, 1666
 Реннин (химозин) в молоке 1368
 Рентгеновские лучи, рентгеноструктурный анализ белков 185 и сл.
 Репа
 вирус желтой мозаики 171, 199
 Реслин 1038, 1481
 Ресничка 1422 и сл.
 Ресничное тело 954
 Рестрикционные эндонуклеазы, специфичность 219
 Ретикулоциты 548, 1267, 1289, 1693
 Ретиналь 1519 и сл., 1522 и сл.
 Ретиналь₂ 1524
 11-цис-Ретиналь 1520, 1522—1524, 1527
 Δ^{11} -цис-Ретиналь 1520
 Ретинальизомераза 1523
 Ретинол (витамин A₁) 1519 и сл., 1524, 1758
 Ретинол₂ (витамин A₂) 1524, 1759
 Ретинолфосфат 669
 Рефзюма болезнь 749, 1118, 1123
 Рибит 461
 Рибоза, анаэробное происхождение 607 и сл.
 D-Рибоза (α -D-рибофураноза) 26, 210
 β -D-Рибоза, дегидратация 42
 5-Рибозилаурацил (псевдоуридин) 234 и сл.
 Рибозо-5-фосфат 602, 697, 969, 989
 D-Рибозо-5-фосфат 602
 Рибозо-5-фосфат—пирофосфокиназа 969
 Рибонуклеазы
 активный центр 306—313
 аминокислотный состав 169
 в секрете поджелудочной железы 1375
 действие 218
 денатурация 205
 замещение аминокислот и функции 1097
 конформация 1035
 молекулярная масса и pI 125
 панкреатическая 218 и сл., 233
 — аминокислотная последовательность 307
 — гидролиз РНК 991
 — специфичность 219
 седиментация 129
 химический синтез 124
 H 1014, 1018
 III 1070, 1073
 Рибонуклеаза S (РНКазы S) 310 и сл.
 Рибонуклеаза TI (РНКазы TI) 171
 Рибонуклеиновая кислота (РНК) 232—236
 вирусная 1125—1128, 1139—1145
 двуспиральная 1145
 гидролиз 306
 идентификация 213
 и репликация ДНК 1017 и сл.
 лейкоцитов 1300
 матричная 236, 1003, 1025, 1092, 1104
 — в биосинтезе коллагена 1474 и сл.
 — — мозге 1463
 — действие прогестерона 1596
 — и генетический код 1053, 1057, 1059, 1061
 — регуляция секреции инсулина 1636
 — при трансляции 1045—1052
 — синтез 823, 961, 1069, 1113
 — — влияние андрогенов 1582
 — — соматотропина 1695
 — — стероидных гормонов 1540, 1624
 — — эстрогенов 1590 и сл.
 — — — TSH 1677
 — ингибирование 1064 и сл.
 — стимуляция 1543
 — созревание 1073 и сл.
 — транскрипция 1641
 метаболизм, в мозге 1462—1464
 — влияние эстрогенов 1591 и сл.
 рибосомальная 1003, 1045, 1061, 1070 и сл.
 — синтез
 — — влияние кортикостероидов 1624

- — — TSH 1677
- — стимуляция 1543
- 5S 1030, 1069, 1071
- 18S 1030, 1071
- 28S 1030, 1071
- синтез 987, 1064, и сл., 1090 и сл.
- влияние андрогенов 1582
- — гастрин 1354
- — гонадотропинов 1683
- — инсулина 1641
- — кортикостероидов 1619
- — прогестерона 1596 и сл.
- — соматотропина 1693
- — тиреоидных гормонов 1552 и сл.
- — TSH 1675
- и клеточный цикл 1091 и сл.
- действие путресцина 930
- стадии 1066—1069
- транскрипция 1064—1080
- инициация и элонгация 1067 и сл.
- терминация 1068 и сл.
- транспортная 1003, 1033, 1041, 1063
- вирусная 1144
- в синтезе пептидогликанов 676, 678
- и генетический код 1056—1061
- — механизмы трансляции 1041—1051
- синтез 1069
- — влияние соматотропина 1695
- — гена тирозиновой тРНК 1086—1089
- — ингибирование 1064 и сл.
- созревание 1070—1073
- углеводы 210
- фага MS2 1060
- Рибонуклеозид-дифосфат-редуктаза 983 и сл.
- Рибонуклеозиды 210 и сл.
- Рибонуклеотид
 - никотиновой кислоты 962 и сл.
 - 5-формиламидоимидазол-4-карбоксамид 974
- Рибонуклеотидредуктаза 498 и сл.
- Рибосома 1045 и сл.
 - в мозге 1462
 - и механизм трансляции 1047—1054
 - отсутствие в вирусах 1125
 - связывание с тРНК 1056 и сл.
- Риботимидин (5-метилуридин) 234
- Риботимидиновая кислота (тиминрибонуклеозидмонофосфат) 212
- Рибофлавин 247, 987 и сл., 1727—1731
 - в молозиве 1370
 - моче 1390
 - как необходимый компонент пищи 1704, 1707
 - предшественники 1749
- Рибофлавинсинтаза 1729
- α -D-Рибофураноза 36
- Рибулоза 461
- D-Рибулоза 27
- Рибулозо-1,5-дифосфат 687—689, 694
- Рибулозодифосфат-карбоксилаза 687, 694, 724 и сл.
- Рибулозо-1,5-дифосфорная кислота 686
- Рибулозо-5-фосфат 687—689, 771
- D-Рибулозо-5-фосфат 602
- Ристоцетин 679
- Рифампицин (рифамин В) 1017 и сл., 1065, 1068, 1070
- Рицинолеил-CoA 762
- Рицинолевая кислота 762
- РНК см. Рибонуклеиновая кислота
- РНК-полимераза (ДНК-зависимая РНК-полимераза) 1069, 1082 и сл., 1090 и сл.
 - бактериальная 1065, 1110, 1132
 - вирусная 1141 и сл.
 - влияние кортизола 1300
 - кортикостероидов 1625
 - прогестерона 1596
 - тироксина 1553
 - эстрогенов 1590
 - и клеточный цикл 1092
 - ингибирование 1017 и сл.
 - лейкоцитов 1300
 - синтез РНК 1066—1069
 - эукариот 1069 и сл.
 - I 1069, 1624
 - II 1069, 1624
 - III 1069
- РНК-репликаза 1139
- тРНК-СМР-АМР-пиррофосфорилаза 1071
- Роговица
 - гликозаминогликаны 1483
 - дыхание тканей 440
 - повреждения при недостатке рибофлавина 1730
 - — — цинка 1720
 - структура 1514
- Роданеза (тиосульфатсульфиттрансфераза) 483, 942
- Родопсин 1519—1527
- Ротенон, ингибирование NADH дегидрогеназы 430, 486
- Роуса саркома 1013, 1127, 1144 и сл.
- Руть 572
 - в моче 1395
- Рубредоксин 480
- Рыбий жир
 - витамин А 1765

- D 1766 и сл.
- Сакситоксин 1426, 1432
 Салицилат 511, 513, 1287
Сандхоффа болезнь 797, 1118
Санфилипо синдром 1120 и сл., 1496
 Саркозин 474, 485, 917
 Саркозинемия 1120
 Саркозиндегидрогеназа 1120
 Саркомер 1403 и сл.
 Саркоплазматический ретикулум 1412—1417
 Сахараза 696, 1120, 1359
 Сахарная кислота (D-глюкоаровая кислота) 37 и сл.
 Сахароза (α -D-глюкопиранозил- β -D-фруктофуранозид) 47
 в процессе фотосинтеза 690, 695 и сл.
 гидролиз 258
 — свободная энергия 349
 как гликозильный донор 614
 непереносимость 1120
 образование 695
 седиментация в градиенте 130 и сл.
 Сахарозофосфатсинтаза 695
 Сахарофин 861 и сл., 955 и сл.
 Сахарофосфорилаза 696
 Сведберг 128
 Свертывание
 крови 1157, 1178—1194
 — антикоагулянты 1191 и сл.
 — внешний путь 1190
 — внутренний механизм 1188—1190
 — растворение сгустков 1192 и сл.
 — регуляция 1193 и сл.
 — тромбоциты 1190 и сл.
 лимфы 1158
 молозива 1369
 молока 1368
 Свинец
 накопление в костях 1507
 отравление 1291, 1398
 Свободная энергия 324, 326, 356
 гидролиза 1,3-дифосфоглицерата 571
 — мальтозы 660
 глюконеогенеза 587
 доступная 326
 еиолазной реакции 573
 изменение в электронпереносящих цепях 434
 — при образовании ацетил-CoA 402
 — — α -кетоглутаровой кислоты 407
 — — — цитрата 404
 — — — янтарной кислоты 407
 — — окислении глюкозы 328
 — — окислительном фосфорилировании 438 и сл.
 — — преобразовании энергии 327—330
 — — поступлении метаболитов в клетку 362
 — связанное с гидролизом фосфатных производных 344—352
 при гликолизе 578
 — образовании глюкозо-6-фосфата 550
 — — малонил-CoA 755 и сл.
 — — фосфоенолпирувата 584
 синтеза АТФ 426
 стандартная 327
 фосфорилиза гликогена 618
 фосфофруктокиназной реакции 564 и сл.
 Свободные радикалы 332 и сл.
 Седиментационное равновесие, определение молекулярной массы белков 129 и сл.
 D-Седогептулозо-7-фосфат 603
 Секретин 1109, 1353 и сл., 1362 и сл., 1534
 секреция 1357
 — влияние соматотропина 1648
 — регуляция 1537
 Секреты пищеварительного тракта 1349—1364
 Селезенка
 гем-оксигеназа 517
 гликолиз 557
 дыхание тканей 440
 катаболизм пурinov 992
 образование сфингомиелинов 793, 796 и сл.
 протейнметилаза 11, 915
 синтез иммуноглобулинов 1208
 тирозингидроксилаза 1602
 фагоцитоз эритроцитов 1270
 Селен 1704, 1721
 Селенит 1772
Селиванова реакция 43
 Семенная жидкость 1584
 групповые вещества крови 1281
 ингибины 1586
 кабана 959
 Семининой, образование 332
 Сера 939—945
 фиксация 850—868
 Серебро
 комплекс с порфиринами 1223
 реакция с моносахаридами 44
 Сердечная мышца
 нечувствительность к инсулину 639

- потребность в АТФ 557
 Сердечно-сосудистая система
 влияние катехоламинов 1607 и сл.
 действие гистамина 926
 — простагландинов 828 и сл.
 нарушения 1315
 Сердце
 активация жирных кислот 744
 белки, модулирующие активность
 протеинкиназы 368
 гликозаминогликаны 1483
 гликолиз 557, 572
 действие гормонов 1532
 — катехоламинов 1606 и сл.
 кардиолипиды 70
 количество гликогена 639 и сл.
 лактадегидрогеназа 459, 575
 липоамиддегидрогеназа 477
 миоглобин 1253
 митохондрии 419
 — дыхание 440
 недостаточность 1390, 1628, 1726
 обызвествление клапанов 1511
 стереоспецифичность никотинамид-
 нуклеотидных ферментов 460
 цитохромы 488, 495, и сл.
 Серин 103, 107, 620, 935, 1039, 1074—
 1076
 биосинтез 844, 846 и сл. 888 и сл.
 в аномальных гемоглобинах 1077
 — биосинтезе гистидина 866
 — — цистеина 885 и сл.
 — гликопротеидах 664
 — коллагене, эластине и белке эма-
 ли 1470
 — метаболизме глицина 889
 — митохондриях печени 420
 — муцинах 1350 и сл.
 — плазме крови 1350 и сл.
 — составе гликогенфосфорилазы 622
 — — фосфатидов 783
 — — фосфоглицеридов 67
 дезаминирование 896
 дестабилизация β -структуры 194
 ингибирование глутаминсинтетазы
 840
 как заменимая аминокислота 879
 метаболизм 938
 модификация 1038
 образование 918
 при ковалентном катализе 294 и сл.
 — образовании сфингозинов 792 и
 сл.
 — переносе CO_2 1252
 содержание в белках 169
 L-Серин 792, 852, 1547
 L-Серинамид, гидролиз 283
 Сериидегидратаза 918
 Сериновые протеазы 305
 Сериновые протеиназы 1179, 1192
 Серин-трансацетилаза 853
 Серин-трансоксиметилаза 889, 892
 Серин-трансоксиметилфераза 855 и сл.
 Серин-треонин-дегидратаза 938, 947
 Серинфосфатаза 847, 888
 Серная кислота 119, 1391
 Сероводород, восстановление дегидроас-
 корбиновой кислоты 1755
 Серотонин (5-Окситриптамин) 1756
 влияние на мобилизацию липидов
 773 и сл.
 в метаболизме триптофана 961
 как нейромедиатор 1426, 1444 и сл.
 образование 928 и сл., 1602, 1671
 окисление 507
 при регуляции секреции желудочно-
 кишечного тракта 1363
 Серотонин-N-ацетилаза 1671
 Серповидно-клеточная анемия 22 и сл.,
 1034, 1165, 1222, 1255—1257, 1269
 Сетчатка 954
 ганглиозиды 1465
 дыхание тканей 440
 секреция гиалуроновой кислоты 1346
 структура и состав 1518
 Сиалидаза 1176 и сл.
 Сиалилтрансферазы 664, 1176, 1465
 Сиаловая кислота 40 и сл.
 в гликопротеидах 378
 — олигосахаридах 661
 — синтезе гетероолигосахаридов
 664
 — слюне 1350
 — составе гликопротеидов 1281
 — — гликофорина 1280
 — — гонадотропинов 1686
 — — кератансульфатов 1486 и сл.
 — — полисахаридов 48
 метаболизм в мозге 1465
 образование 658 и сл.
 Симбиоз 1111—1113
 Симпатическая нервная система 1443,
 1456, 1602
 Симпорт 376, 442
 Синапс 1434—1438
 в мозге 1445 и сл.
 мускариновый 1438
 никотиновый 1438
 Синаптический медиатор 1427, 1436—
 1442
 Синапсомы 1434, 1436
 вещество Р 1449
 ганглиозиды 1465
 состав 1437

- Синглетное состояние 700
 Синдезин 1477
 Сине-зеленые водоросли
 железосеропротейды 483
 и фиксации азота 502
 флаводоксин 477
 флавопротеиды 473
 Синовиальная жидкость 1302, 1341
 гликозаминогликианы 1483
 pH и концентрация электролитов 1345
 Синтаза жирных кислот 171
 холокарбоксилазы 1740
 Сирогем 500, 836
 Система
 комплемента 1211—1217
 переноса заряда 302—306
 — — в активном центре хмотрип-
 сина 305
 β -Ситостерин 916
 Скатокил 964 и сл.
 Скатол 964 и сл.
 Сквален 77, 800—802, 808
 Сквален-2,3-оксид 801 и сл.
 Скваленоксид-циклаза 801 и сл.
 Сквален-эпоксидаза 801
 Скелетная мышца, дыхание тканей 440
 Складчатый листок
 антипараллельный 191—194
 — супероксиддисмутазы 193
 параллельный 191—194
 — флаводоксин 194
 Склера, состав и структура 1514
 Скорость седиментации
 измерение 126—129
 определение молекулярной массы
 белков 126—129
 Скотофобин 1449
 Слезы 1342, 1348 и сл.
 pH и концентрация электролитов 1345
 Слизистая оболочка
 двенадцатиперстной кишки, дыхание
 тканей 440
 желудка, содержание гистамина 926
 кишечника
 — и витамин А 669
 — образование мочевой кислоты 993
 — синтез триацилглицеринов 768
 — ферменты 784, 991
 тонкой кишки 440
 Слияние генов 1109
 Слюна
 гликопротеиды 1344
 групповые вещества крови 1281
 концентрация свободного иода 1546
 секреция 1350 и сл.
 суточный объем 1313
 тиоцианат 1560
 участие в переваривании 542
 pH и концентрация электролитов 1345
 Соевые бобы, диоксигеназы 509
 Соединительная ткань, действие корти-
 костероидов 1623
 Соляная кислота 113
 в секретах желудка 1352
 диссоциация в растворе 110
 при анализе желудочного сока 1355
 и сл.
 — идентификации нуклеиновых кис-
 лот 213
 — пернициозной анемии 1286
 секреция 873, 1344
 — усиление кортикостероидами 1622
 Соматомедин 1496, 1694 и сл.
 Соматостатин 1449, 1533 и сл., 1537,
 1647 и сл.
 влияние на поведение животных 1668
 ингибирование секреции соматотро-
 пина 1690
 — — TSH 1544
 образование в желудочно-кишечном
 тракте 1363
 торможение секреции панкреатиче-
 ского полипептида 1649
 Соматотропин (гормон роста GH) 1119,
 1533, 1671, 1690—1696
 влияние на активность тирозин-глу-
 тамат—аминотрансферазы 951
 — — концентрацию глюкозы в кро-
 ви 644
 — — мобилизацию липидов 773
 — — секрецию альдостерона 1612
 — — — инсулина 1637
 — — скорость синтеза белка 1090
 — — тимус 1659
 молекулярная масса и pI 125
 секреция 1533
 — влияние TRH 1673
 — регуляция 1537
 — торможение соматостатином 1631
 Сопрягающий фактор F_1 447 и сл.
 Сопряжение двойных связей в жирных
 кислотах 59
 Сорбит 44, 638, 1516 и сл.
 D-Сорбоза 27
 L-Сорбоза 44
 L-Сорбозо-1-фосфат 566
 Спинномозговая жидкость 1302, 1346 и
 сл.
 pH и концентрация электролитов 1345

- α-Спираль белков 188—190
- Спиртовое брожение 12, 577
- Спирты
 - алифатические 76
 - образование ацеталей и полуацеталей 29 и сл.
- Спектр
 - поглощения, белков 201
 - ДНК 1002
 - денатурированной 224
 - иодопина 1527
 - нуклеиновых кислот 214
 - определение 700
 - родопина 1519 и сл.
 - флавопротеидов 474 и сл.
 - ЭПР, восстановленной альдегидоксидазы 504
 - ферредоксинов 481 и сл.
 - флавопротеидов 474, 485 и сл.
 - цитохромов P₄₅₀ 514
- Спектрин 1278 и сл.
- Спектроскопический фактор расщепления 333
- Сперматозоиды 1584
- Спермидин 230, 930—933, 958
- Спермии 230, 931—933, 958
- Специфическое динамическое действие 357
- Спру (тропический понос) 1500, 1717, 1746, 1775
- Среднеточечный потенциал (E'₀) 341, 431, 442, 489, 493, 496 и сл., 514 и сл.
 - бактериальных ферредоксинов 480
 - цитохромов 495—497
 - дегидрирование сукцината 410
 - железосеропротеидов 483
 - ферредоксина 502
 - цитохрома c₃ 496
 - цитохромоксидазы 493
- Стандартный водородный электрод 338
- Старлинга гипотеза 1336 и сл.
- Стафилококки
 - специфичность протеаз 176
 - цитохромы 495
- Стационарное состояние ферментативных реакций 250
- Стеариновая кислота (n-октадекановая кислота) 56, 758, 763, 765
 - в нервных тканях 1454
 - образование из линолевой кислоты 61
 - состав 63
- Стеароил-СоА 764
- Стеароил-СоА—десатураза 763
- Стеаторрея 735 и сл., 1500, 1723
 - врожденная 1122
 - и экскреция витамина А 1765
 - при недостатке белка 1713
 - — — витамина А 1765
 - — — Е 1772
 - — — К 1775
 - спру 1746
- Стекловидное тело 1483
- Стерин 81 и сл., 736
- Стерическая (пространственная) специфичность ферментов 284
- Стеркобилин 1274
- L-Стеркобилин 1272
- Стеркобилиноген 1274
- L-Стеркобилиноген 1277, 1274
- Стероидные гормоны 565, 1626
 - биогенез 776
 - в метаболизме липидов 778
 - влияние на фосфорилирование глюкозы 555
 - всасывание 735
 - механизм действия 1538—1541
 - регуляция концентрации в плазме 1170
 - секреции 1536—1538
 - синтез 607
 - из ацетил-СоА 948
 - холестерин как источник 808
- Стероид-5α-редуктаза 1582
- Стероиды 78—85
 - андрогены и эстрогены 84
 - желчные кислоты 82 и сл.
 - общая характеристика 79
 - стереохимия и конформационный анализ 79—81
 - стерины 81 и сл.
 - прогестероны и адренокортикостероиды 83 и сл.
- Δ⁵-3β-Стероиды 1625
- Стоматит 1733
- Стрептокиназа 1193
- Стрептолидингин 1065, 1068
- Стресс 1617
- Стрихнин 1426, 1446 и сл.
- Строма 685, 690, 1514, 1517
- Стронций, накопление в костях 1507
- Стюарта фактор 1182
- Субклеточные органеллы 379—384
- Субстратная специфичность
 - гликозидаз 240 и сл.
 - ферментов 12, 240 и сл., 281—288
 - и увеличение скорости реакций 285—288
- Субстраты
 - зона взаимодействия с ферментами (активный центр) 242
 - индукция ферментов 363
 - комплекс с ферментом 241 и сл.

- модуляция активности ферментов 363 и сл.
- Субтилизин** —
гидролиз РНКазы 306
ковалентный катализ 295
специфичность 176
- Сукцинат** 423, 461
в биосинтезе коллагена 1476
— глюксалатном цикле 610
— метаболизме полиаминов 932
— процессе фотосинтеза 714
— цикле лимонной кислоты 409 и сл., 415
дегидрирование 409 и сл.,
и обратный поток электронов 442
кривые потенциометрического титрования 342
метаболизм в мозге 1461
образование 925
окислительное фосфорилирование 448
перенос через мембрану 420, 473
при восстановлении убихинона 484 и сл.
субстрат флавопротендов 473
- Сукцинатдегидрогеназа**
в митохондриях 421
— цикле лимонной кислоты 413, 416
— *Mycobacterium phlei* 495
и железосеропротейды 486
— окислительное фосфорилирование 450
ингибирование 262
каталитическое действие 282, 284 и сл.
субстратная специфичность 284 и сл.
- Сукцинат-тиокиназа** 408
- N-Сукцинил- α -амино- ϵ -кетопимелиновая кислота** 860
- O-Сукцинилгомосерин** 854
- N-Сукцинил-L,L- α , ϵ -диаминопимелиновая кислота** 860
- Сукцинил-CoA** 439, 574, 690, 692, 751, 1752
в метаболизме валлина 949
— синтезе жирных кислот 755
— — лизина 859
— — метионина 854
— — протопорфирина 919 и сл.
— цикле лимонной кислоты 414—416
метаболизм в мозге 1460
образование 408
при окислении жирных кислот 749—751
- Сукциноксидаза** 1386
- Сульфаниламид** 267
- Сульфанилловая кислота** 119, 1274
- Сульфат** 110
аммония, высаливание белков 139—141
в жидкостях организма 1304, 1307
— метаболизме мелатонина 1671
— моче 1384, 1392
— плазме крови 1160
восстановление 499—501
конъюгация со скатолом и индолом 965
образование 943
при определении общего количества внеклеточной жидкости 1303
- Сульфатаза** 1494 и сл., 1579
функции 796
- Сульфатидаты**
в нервной ткани 1453
метаболизм в мозге 1464
- Сульфатиды** 87, 796, 1277
- Сульфатные конъюгаты андрогенов** 1579, 1581
- Сульфатный фактор** 1694
- Сульфгидрильная группа** 118
восстановление 499 и сл.
защита в пептидном синтезе 121
значение рК 138
- Сульфид**
взаимодействие с метгемоглобином 1225
образование 483
окисление 943
отравление 1254
- β -Сульфенилпировиноградная кислота** 941
- Сульфит** 852, 942 и сл.
- Сульфитоксидаза** 421, 497, 943, 1120
- Сульфитредуктаза** 500, 852
- 6-Сульфо-6-дезоксиглюкоза (хиновоза)** 66
- 6-Сульфо-6-дезоксид- α -глюкозилдиацил-глицерин (6-сульфохиновозилдиацил-глицерин)** 67
- S-Сульфоглутатин** 1516
- Сульфохинозилдиглицерид** 703
- Сульфонамиды** 267 и сл., 1287
в биосинтезе фолиевой кислоты 1745
как антигистаминные агенты 1559
— ингибиторы синтеза фолиевой кислоты 990
- Сульфониновые соединения** 348
- Сульфопропилдекстран** 152
- Сульфотрансфераза** 1488
- S-Сульфоцистеин** 1516
- Сульфурилаза** 1577
- Супероксид** 326, 519 и сл.

- Супероксиддисмутаза 337, 1112, 1115, 1287, 1299
 вторичная структура 191—193
 каталитическое действие 520 и сл.
 Сурфактантаы (дстерженты) 86—89
 денатурация белков 99
 Сфероиды 712
 Сферопласты 673
 Сфероциты 1286
 Сфинганин 798
 D-Сфинганин (дигидросфингозин) 71, 792 и сл.
 Сфингнин 792 и сл.
 D-Сфингнин 793
 D-4-Сфингнин (сфингозин) 71, 73
 Сфингозин (D-4-сфингнин) 71, 73, 792 и сл., 1464
 Сфинголипиды 796—798
 Сфинголипидистрофия 796—798
 Сфинголипиды 71—75, 792—798
 амфифильные свойства 89
 в нервной ткани 1454
 метаболизм в мозге 1464
 синтез, влияние TSH 1675
 Сфингомиелины 72, 87
 в крови 738
 — мембране эритроцита 1277
 — нервной ткани 1453 и сл.
 — плазме крови 1159
 катаболизм 797
 образование 793
 Сфингомиелиназа 796, 1277
 Сыворотка, медьсодержащие оксигеназы 505
 Сывороточная амилаза 1178
 Сывороточный альбумин 1118, 1162, 1164, 1167—1170, 1309, 1338, 1493
 в лимфе 1341
 — моче 1372, 1397
 — синовиальной жидкости 1341
 иодирование 1548
 молекулярная масса и pI 125
 при образовании желчных пигментов 1271
 связывание с жирными кислотами 742 и сл., 773
 синтез 1175
 уникальность аминокислотной последовательности 1095
 число субъединиц 171
 электрофорез 163
 Сывороточный γ -глобулин, молекулярная масса и pI
 Сывороточный тимусный фактор 1655
 Талассемия 1080, 1291
 Танжера болезнь 813, 1118
 Таурии 940, 942, 1360 и сл.
 в мозге 1448, 1460
 — плазме крови 1159
 Таурохолевая кислота 731
 Тахистерин 1767
 «Твист»-конформация 35
 Тейхоевые кислоты 673, 679
 Темновая адаптация 1525 и сл., 1764
 — реакция 685—687
 Теобромин (3,7-диметилксантин) 209
 Теория инфекционной природы болезней 12
 Теофиллин 1426, 1444, 1691
 Термолитизин
 гидролитическое действие 180
 при локализации дисульфидных мостиков 183
 специфичность 176
 Терпены 801 и сл.
 Тестостерон 889, 1575
 аналоги 1584 и сл.
 биосинтез 1576—1579
 влияние на скорость синтеза белка 1090
 — — — — гялурановой кислоты 1496
 в синтезе эстрогенов 1587 и сл.
 как продукт метаболизма прогестерона 1594
 место действия 1535
 метаболизм 1579—1582
 секреция, действие и функции 1582—1584
 стимуляция образования 1687
 Тестостерон-эстрадиолсвязывающий белок 1582
 Тетрагидроаллопрегнан 1613
 3 α ,5 α -Тетрагидроальдостерон 1614
 3 α ,5 β -Тетрагидроальдостерон 1614
 3 α ,5 α -Тетрагидрокортизол 1614
 3 α ,5 β -Тетрагидрокортизол (урокортизол) 1614
 3 α ,5 α -Тетрагидрокортизон 1614
 3 α ,5 β -Тетрагидрокортизон (урокортизон) 1614
 3 α ,5 α -Тетрагидрокортикостерон 1614
 3 α ,5 β -Тетрагидрокортикостерон 1614
 Тетрагидрофолиевая кислота 889 и сл., 892, 986
 Тетраидтироуксусная кислота 1555
 Тетрациклин 1053
 Тетраэтиламмоний 1426, 1433
 Тетродотоксин 1426, 1432 и сл.
 Тей — Сакса болезнь 796 и сл., 1118
 Тиазолкиназа 1724

- Тиамин (витамин В₁)** 208, 781, 1704, 1724—1727
 биогенез 1724 и сл.
 в молоке 1367
 как необходимый компонент пищи 1100
 метаболизм 1725 и сл.
 недостаточность 813, 1458, 1726
 распространение 1727
 суточная потребность 1707
- Тиаминаза** 1726
- Тиаминпирофосфат (ThPP)** 857, 1724 и сл., 1727, 1729
 декарбоксилирование 291 и сл.
 при образовании ацетил-СоА 402
- Тиаминфосфатпирофосфорилаза** 1724
- Тиаминфосфорная кислота** 1725
- Тиаминхлорид** 1724
- Тивелоза (CDP-3,6-дидезокси-D-манноза)** 657
- Тиглил-СоА** 950
- Тилакоидная мембрана** 701—707
- Тилаконды** 684
- Тимидилатсинтетаза** 985, 991
- Тимидиндифосфат-4-аминодезоксигалактоза (dTDP-4-аминодезоксигалактоза)** 657
- Тимидиндифосфат-4-аминодезоксиглюкоза (dTDP-4-аминодезоксиглюкоза)** 657
- Тимидиндифосфатглюкоза (dTDPглюкоза)** 656
- Тимидиндифосфат-4,5-глюкоза(ен) [dTDP-4,5-глюкоза(ен)]** 656
- Тимидиндифосфаткетоглюкоза (dTDPкетоглюкоза)** 656
- Тимидиндифосфат-4-кеторамноза (dTDP-4-кеторамноза)** 656 и сл.
- Тимидиндифосфатрамноза (dTDPрамноза)** 656, 660
- Тимидинкиназа** 986, 1135
- Тимидинмонофосфат (dTMP; тимидиловая кислота)** 212, 985 и сл., 1300
- Тимидиновые нуклеотиды, образование** 985 и сл.
- Тимидинтрифосфат (dTTP)** 984
 ингибирование дезоксицитидилатгидролазы 985
 — тимидинкиназы 896
- Тимидинфосфорилаза** 983, 986
- Тимин** 208, 214—217, 986, 991, 1745
 деградация 998 и сл.
 комплементационные взаимодействия 218—221, 1003, 1006, 1015
 синтез 893
 окисление 509
- Тиминрибонуклеозидмонофосфат (риботимидиловая кислота)** 212
- Тимозин** 1534, 1653 и сл., 1656 и сл.
 α_1 1653 и сл., 1657
- Тимопоэтин**
 I 1653 и сл.
 II 1653 и сл.
- Тимостерин** 1655, 1657
- Тимоциты** 1625
- Тимусный фактор**
 плазмы человека 1655
 гуморальный 1653 и сл.
- Тиобарбитуровая кислота** 43
- Тиогалактозидтрансациетилаза** 1082
- Тиодифениламин** 1773
- Тиокарбамиды** 1560 и сл.
- Тиолазы** 746—748, 777
- Тиольная группа** 106
- Тиомочевина** 1560
- Тионитробензойная кислота** 120
- Тиоредоксин** 473, 478 и сл., 499 и сл., 852, 983
- Тиоредоксиндегидрогеназа** 477 и сл.
- Тиоредоксинредуктаза** 499, 983
- Тиосемикарбазид** 1477
- Тиосульфат-сульфидтрансфераза (роданеза)** 942
- Тиотаурии** 940, 942
- Тиоурацил** 208
- 2-Тиоурацил** 208, 1560
- 2-Тиоуридин** 234
- 4-Тиоуридин** 234
- Тиофоразы** 744
- Тиохром** 1724
- Тиоцианат** 483, 942, 1560
- Тиоцистеин** 940, 944
- Тиоцистенная кислота** 940
- 2-Тиоцитидин** 234
- Тиреоглобулин** 1038, 1542—1550
 молекулярная масса и pI 125
- Тиреоидит** 1651
- Тиреоид-пероксидаза** 1546—1548, 1559—1561
- Тиреотропин-регуляторный гормон (TRH)** 1449, 1543, 1672 и сл.
 влияние на секрецию соматотропина 1690
 функции 1537
- Тиреотропин-рилизинг-гормон** 1538
- Тиреотропный гормон (TSH)** 1533, 1537, 1543 и сл., 1546, 1549, 1558, 1672—1678
- Тирозил, свободный радикал** 499
- Тирозин** 103, 106 и сл., 511, 873 и сл., 935, 1000, 1039, 1063, 1240, 1261, 1358, 1442, 1601

- биосинтез 862—864
 в коллагене, эластине и белке эмали 1470
 — плазме крови 1159
 — синтезе адреналина 1603
 — — тироксина 1546 и сл.
 гидроксילирование 927
 дестабилизация α -спирали 190
 значение рК фенольного гидроксила 138
 как заменимая аминокислота 879
 — предшественник меланина 953—955
 круговой дихроизм 203
 метаболизм 887 и сл.
 модификация 1038
 потребность 1709
 реакция Паули 119
 содержание в белках 169
 спектр поглощения 109, 201
 L-Тирозин 513, 1547
 Тирозиназа 510, 927, 953, 1118, 1669 и сл.
 L-Тирозинамид, α -N-ацетилпроизводные 298
 Тирозинаминотрансфераза 883, 1121, 1618, 1624
 Тирозингидроксилаза 1442, 1602
 Тирозин-глутамат—аминотрансфераза 881, 951
 Тирозинемия 1121
 Тирозиноз 953, 1000
 Тирозин-О-сульфат 1038
 Тиреоидстимулирующий гормон 1108
 Тироксин 769, 1038, 1090, 1532, 1544 и сл., 1673, 1678
 биологическая активность 1550
 биосинтез 1545—1549
 действие 1551—1554
 метаболизм 1362, 1554—1557
 секреция 1549 и сл.
 транспорт 1162, 1550 и сл.
 L-Тироксин 1545
 Тироксин-дегалогеназа (иодтиронин-дегалогеназа) 1556 и сл.
 Тироксин-связывающий глобулин 1162, 1550 и сл.
 Тиронин, биологическая активность 1550
 L-Тиронин 1547
 Тироуксусная кислота 1555
 α -Токоферол 1773 и сл.
 α -Токоферолоксид 1773
 α -Токоферолхинон 1773
 Токсин
 ботулизма 1426, 1437 и сл.
 — влияние на активность нервной системы 1426, 1437
 дифтерийный 1054
 Толуол 123
 L-1-(*n*-Толуолсульфонил)амидо-2-фенил-этилхлорметилкетон (ТРСК) 299 и сл.
n-Толуолсульфонильная (тозилъная) группа 121
 Тоиксолойная хроматография 150
 Транквилизаторы 1445 и сл.
 Трансальдолаза 603 и сл.
 ковалентный катализ 295
 образование оснований Шиффа 296
 Траисаминаза 297
 Трансаминаза 914 и сл.
 Трансацилаза 768
 Трансгидрогеназная реакция 422 и сл.
 Транскарбоксилаза 755
 Траискеталаза 602 и сл., 606, 688
 Транскортин 1162, 1612, 1624
 Транскриптаза обратная 1014
 Транслоказа 374, 685
 Транслокация хромосомная 1110 и сл.
 Транспорт
 активный см. Активный транспорт
 альдостерона 1162, 1612
 андрогенов 1582
 билирубина 1162
 в канальцах 1385—1387
 глюкозы 1299
 дигидротестостерона 1582
 железа 1174, 1270, 1296
 жирных кислот 739, 744 и сл., 1162
 кортизола 1612
 кортикостеронидов 1612
 кортикостерона 1162
 меди 1163
 моноидтирозина 1551
 облегченный 376
 по аксону 1457
 прогестерона 1595
 тироксина 1162, 1550 и сл.
 триидтироина 1551
 эстрадиола 1582
 CO₂ 1245—1254
 Трансукцинилаза 407
 Трансизоэстераза 611
 Трансфераза 245
 ароматических аминокислот 846
 Трансферрин 1118, 1163, 1165, 1173 и сл., 1296
 Трансформация 1113
 Трансформилаза 974
 D-Треоза 26
 Треонин 103, 107, 620, 935, 1039, 1074—1076
 в гликопротеидах 664
 — коллагене, эластине и белке эмали 1470

- плазме крови 1159
- слюне 1350 и сл.
- дезаминирование 896
- как незаменимая аминокислота 879, 1704
- метаболизм 947
- модификация 1038
- потребность 1709
- при фиксации серы 855—857
- проявление недостаточности в организме 1712
- синтез 844, 855
- содержание в белках 169
- Треонин-альдолаза 947
- Треонин-деаминаза 855
- Треонинсинтаза 855 и сл.
- Три-N-ацетилхитотриоза 314
- Триацилглицерины 62—66, 637, 740, 1647
 - в желчи 1361
 - крови 736—738
 - мембране эритроцитов 1277
 - составе липидов пищи 730
 - всасывание в кишечнике 733 и сл.
 - и липемия 739 и сл.
 - образование фосфорной кислоты 784
 - метаболизм 739 и сл.
 - образование
 - влияние инсулина 1641
 - — кортикостероидов 1619
 - при окислении жирных кислот 742
 - свойства 62—64
 - синтез 767—769
 - взаимосвязь с синтезом фосфо-глицеридов 789
- Тригексозилцерамид-галактозилгидро-лаза 1118
- Тригонеллин 916, 1732
- Триодтиронин 1532, 1544 и сл., 1673
 - биологическая активность 1550
 - биосинтез 1545—1549
 - действие 1551—1554
 - метаболизм 1554—1557
 - секреция 1549 и сл.
 - транспорт 1550 и сл.
- 3,3',5'-Триодтиронин 1545, 1556
- 3,5,3'-Триодтиронин 1545
- Триодтироуксусная кислота 1555
- Трикарбоксилаттранслоказа, в митохонд-риях 421
- 2,3,6-Три-О-метилглюкоза 49
- 1,3,7-Триметилксантин (кофеин) 209
- e-N-Триметиллизин 1025, 1037, 1405
- e-N-Триметилдоксилизин 1481
- e-N-Триметил-О-фосфооксилизин 1481
- Тринуклеотиды, связывание с тРНК и рибосомами 1056
- Триозофосфатдегидрогеназа 1421
- Триозофосфатизомераза 567 и сл., 606, 1289
- Триозы 25, 688
- 3a,17a,20a-Триоксипрегнан 1594
- 2,6,8-Триоксипурип 209
- 3a,7a,12a-Триокси-5 β -холестановая кислота 807
- Триpletное состояние молекулы 700 и сл.
- Трипсин 874 и сл., 1179, 1389, 1480
 - активация профосфолипазы A₂ 732
 - активный центр и механизм действия 300 и сл., 305
 - аминокислотная последовательность 1107
 - белок-предшественник 200
 - выделение 160, 239
 - гидролитическое действие 178—181, 447
 - ингибитор 183—185, 1170, 1192
 - ковалентный катализ 295
 - образование 277
 - оптимум pH 260
 - специфичность 176, 282—285
- Трипсиноген 874, 1118, 1179, 1357, 1622
 - активация 277
 - как белок-предшественник трипсина 200
 - количество субъединиц 171
- Триптамип 507, 929, 1756
- Триптофан 105, 108, 511, 862, 873 и сл., 935, 987, 1039, 1170, 1671, 1734
 - влияние на активность глутамин-синтетазы 840
 - в плазме крови 1159
 - синтезе ниацина 1731
 - декарбоксилирование 925—930
 - как незаменимая аминокислота 879, 1704
 - кодон 1057, 1060
 - круговой дихроизм 202
 - метаболизм 961—965
 - потребность человека 1709
 - разрушение надмравьиной кисло-той 179
 - реакция с альдегидами 119
 - синтез 844, 864—866, 938, 1002, 1033
 - содержание в белках 169
 - спектр поглощения 109, 201
 - участие в образовании α -спирали 190
- D-Триптофан 507
- L-Триптофан 509, 513
- Триптофаназа 964
- Триптофанигидроксилаза 1444
- Триптофан-2,3-диоксигеназа 961, 1118, 1624
- Триптофан-5-монооксигеназа 928

- Триптофановый оперон 1085 и сл.
 Триптофанпирролаза 1271
 Триптофансинтетаза 864—866, 1097, 1110
 генетическая карта 1074—1076
 мутации 1100
 Триптирозин 1481
 О-Триптирозин 1038
 Тритон-Х-100, свойства 89
 Трифенилметильная (трительная) за-
 щитная группа в пептидном синтезе
 121
 Трифосфоинозитиды 788, 1453 и сл.
 Трифторацетильная защитная группа в
 пептидном синтезе 121
n-Трифторметоксикарбонилцианидфе-
 нилгидразон 449
 Трихлоруксусная кислота 138
 Триэтиламинополистирол 152
 Триэтиламоний-ион, значение *pK* 114
 Тромбин 1181, 1185—1188
 активный центр и механизм действия
 300, 305
 аминокислотная последовательность
 1107
 ингибирование 1192
 ковалентный катализ 295
 Тромбоксан
 A_2 819 и сл., 823, 828
 B_2 820
 Тромбоксаны 820, 822 и сл.
 Тромбопластин 1190
 плазмы (РТА) 1182
 Тромбостенин 1191
 Тромбоцитопения 1191
 Тропоколлаген 1469—1473, 1505
 Тропомозин 1400, 1402, 1406, 1408—
 1410, 1415, 1437
 Тропонин 1406, 1408—1410, 1414
 с 1400, 1408—1410, 1414 и сл., 1603
 1 1414 и сл.
 о-Тубокурарин 1426
 Тубулин 382
 Тучность 812, 1779
 TSH см. Тиреотропный гормон
- Уабаин 378, 546, 548, 1426
 Убихинон (кофермент Q, CoQ) 427, 485,
 518, 952
 в митохондриях 421
 — хлоропластах 719
 и бактериальные цитохромы 494 и
 сл.
 — перенос электронов 429—432, 434
 как акцептор электронов 473 и сл.
 электродный потенциал 334
- Углеводороды галогенированные 913
 Углеводы 12, 16, 24—52
 в плазме крови 1159
 — растениях и микроорганизмах
 609—611
 — слюне 1350 и сл.
 всасывание в кишечнике 545—549
 дыхательный коэффициент (ДК) 360
 и аналероз 582—587
 как источник энергии для мышечно-
 го сокращения 1420
 классификация 24 и сл. см. также
 Моносахариды; Олигосахариды;
 Полисахариды
 метаболизм
 — в мозге 1458 и сл.
 — влияние адреналина и норадре-
 налина 1607
 — гормонов 1532—1535
 — — инсулина 1640
 — — кортикостероидов 1616—1618
 — в хрусталике 1516
 — общие положения 549—557
 — роль миоинозита 70
 нуклеиновых кислот 210
 образование АТФ при окислении
 1417
 переваривание 541—545
 перенос к полипептидным цепям 381
 синтез 687—699
 цветные реакции 43
- Угольная кислота 1218
 во внеклеточной жидкости
 — — — изменение концентрации
 1326, 1328
 — — — регуляция *pH* 1319 и сл.,
 1322—1324
 в плазме крови и эритроцитах
 1245—1251
 — спинномозговой жидкости 1347
 значение *pK* 114
 и почечная экскреция 1379 и сл.
 — хлоридный сдвиг 1250 и сл.
 образование 1245, 1330, 1378
 при подкислении мочи 1377 и сл.
 регуляции *pH* внеклеточной жидко-
 сти 1319 и сл., 1322—1324
- Уксусная кислота 56, 110
 образование при аэробном брожении
 611
 экскреция 1557
 электродный потенциал 334
 pH раствора 114
 Ультратрацентрифуга 126 и сл.
 Ундекапренилфосфат 677
 Ураи в костях 1507
 Уратоксидаза 382, 505, 993, 998

- Ураты в осадках мочи 1391
 Урацил (2,4-диоксипиримидин) 208, 978,
 982 и сл., 998
 при репарации ДНК 1021
 Урацилфосфорибозилтрансфераза 982
 Уреаза 125, 260, 997 и сл.
 Уремия 1334
 Уридилаткиназа 981
 Уридилтрансфераза 839 и сл.
 Уридин 234, 982, 998
 в мозге 1463
 Уридиндифосфат (UDP) 212, 630 и сл.,
 983 и сл.
 Уридиндифосфатарабиноза (UDP-араби-
 ноза) 651
 Уридиндифосфат-N-ацетилгалактозамин
 661, 794, 1285
 Уридиндифосфат-N-ацетилгалактозамин-
 нитрансфераза 664
 Уридиндифосфат-N-ацетилгалактозамин-
 трансфераза 1285
 Уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин
 658 и сл., 661, 667, 677
 Уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин-
 нитрансфераза 669
 Уридиндифосфат-N-ацетилнейраминавая
 кислота (UDP-NeuAc) 660
 Уридиндифосфатгалактоза (UDP-галак-
 тоза) 651 и сл.
 в синтезе цереброзидов 794
 Уридиндифосфатгалактозилтрансфераза
 669, 1488
 Уридиндифосфатдиглюкоальдоза
 (UDP-диглюкоальдоза) 654
 Уридиндифосфатдиглюкоза
 свободная энергия гидролиза 349
 окисление 469 и сл.
 Уридиндифосфатглюкоза (UDP-глюкоза)
 614, 626, 638, 651 и сл.
 в биосинтезе гликозидов 661
 — — гликофинголипидов 794
 — синтезе гликогена 627 и сл., 631
 — — цереброзидов 794
 образование 689, 695 и сл.
 при образовании долихолфосфата
 667
 — репликации ДНК 1022
 Уридиндифосфатглюкозодегидрогеназа
 470
 Уридиндифосфатглюкозоэпимераза 651
 Уридиндифосфатглюкуроновая кислота
 657 и сл.
 Уридиндифосфатидуруновая кислота
 (UDP-идуруновая кислота) 652
 Уридиндифосфаткилоза 651, 657 и сл.,
 660, 667
 Уридинмонофосфат (UMP; уридиловая
 кислота) 212, 981 и сл.
 Уридинтрифосфат (UTP) 212, 627, 839
 и сл., 984
 в метаболизме мозга 1463
 образование 981
 Уридинфосфорилаза 983
 Уридин-цитидинкиназа 982
 Уробилин 1273 и сл.
 d-Уробилин 1272
 l-Уробилин 1272
 Уробилиноген 1273—1275, 1390, 1395
 d-Уробилиноген 1272—1274
 l-Уробилиноген 1272, 1274
 Уроканаза 472
 Уроканатгидратаза 938, 959
 Урокановая кислота 958—960
 Урокортизил 1613 и сл.
 Урокортизон 1613 и сл.
 Уроновые кислоты 37, 65 и сл.
 ацилгликозиды 1273
 Уропорфирин 1292, 1390
 I 922 и сл., 1291, 1398
 III 922 и сл., 1398
 Уропорфириноген
 I 922 и сл.
 III 922 и сл., 1291
 Уропорфирин эритропозитическая 1291
 Урохром 1390
 Уроэтрин 1390
 Фабри болезнь 796 и сл., 1118
 Фавизм 1121
 F-Фактор 1004
 Факторы инициации белкового синтеза
 1049
 Фанкони
 анемия 1020
 синдром 1398
 Фарнезилпирофосфат 800 и сл.
 Фенантрен 78
 Фенилаланин 105, 172 873 и сл., 935,
 1039, 1123, 1602
 в аномальных гемоглобинах 1261
 — плазме крови 1159
 — составе коллагена, эластина и
 белка эмали 1470
 гидроксилирование 887 и сл.
 гидрофобные взаимодействия 108
 как незаменимая аминокислота 879,
 1704
 кодон 1055, 1057
 нарушения метаболизма 1000 и сл.
 окисление 511
 потребность 1709
 синтез 862 и сл.

- участие в образовании α -спирали 190
- L-Фенилаланин 513
- L-Фенилаланинамид
- α -N-ацетилпроизводные 298
- гидролиз 283
- Фенилаланин-гидроксилаза 887 и сл., 950, 1601
- Фенилаланин-монооксигеназа 511
- Фенилацетил-CoA 912
- Фенилацетилглутамин 888, 912, 950
- Фенилацетуровая кислота 912
- Фенилизотиоцианат, реакция с аминокислотами 174 и сл.
- Фенилкетонурия 888, 950, 964, 1000, 1117, 1121, 1123, 1601
- Фенилмолочная кислота 888, 950—952
- Фенилпировиноградная кислота 863, 888, 950 и сл.
- Фенилпропионовая кислота 262
- Фенилтиогидантоин 174
- Фенилуксусная кислота 888, 912, 950
- Фенилэтанолами-N-метилтрансфераза 1603
- Фенилэтилимидазол 1228
- Фенобарбитал 512
- Фенол
- в слюне 1351
- и мутаротация тетраметилглюкозы 293
- окисление 513
- Фенолаза 510
- Фенолмонооксигеназы 510
- Фенолсульфоталенин 1374
- Фенольная группа 106
- Фенольный гидроксил, значение pK 138
- Феофитин 700, 712
- Феохромоцитома 774, 1608
- Ферментативные реакции 247—261
- влияние pH 259—261
- температуры 256 и сл.
- двухсубстратные, механизм 255 и сл.
- ингибирование 261—266
- антиметаболитами 256—268
- кинетика 254—256
- механизм увеличения скоростей 285—297
- Михаэлиса — Ментен уравнение 249—253
- порядок 253 и сл.
- природа K_m 252 и сл.
- скорость максимальная 250, 291, 362, 482, 520
- уравнение скорости реакции 249—253
- Ферменты 14, 238—246
- активный центр 242
- аллостерические 268—277 см. также
- Протеинкиназы
- аминокислотная последовательность активного участка 1100
- гликолиза 560 и сл.
- и наследственные нарушения 1118—1121
- ковалентная модификация аминокислот 1037 и сл.
- кофакторы и коферменты 246 и сл.
- локализация в митохондриях 421
- модуляция активности 369 и сл.
- недостаток 1289—1292
- номенклатура и классификация 245 и сл.
- окислительные 395—397
- отсутствующие при специфических мукополисахаридозах 1496
- панкреатические 873—875
- плазмы 1178
- природа активных центров и механизм действия 297—320
- — — — карбоксипептидазы A 317—320 см. также Карбоксипептидаза A
- — — — — лизоцима 313—317 см. также Лизоцим
- — — — — плазмина 305
- — — — — рибонуклеазы 306—313 см. также Рибонуклеаза
- — — — — трипсина 305
- — — — — тромбина 305
- — — — — химотрипсина 298—306 см. также Химотрипсин
- — — — — эластазы 305 см. также Эластаза
- регуляция активности 268—280
- — ковалентной модификацией 277—280
- — при метаболизме 362—368
- репликации ДНК 1010—1019
- связанные с микросомами 420
- свойства 240—245
- субстратная специфичность 12, 240 и сл., 281—288
- — и увеличение скорости реакций 285—288
- холод-лабильные 204
- FMN-старый желтый 334
- Ферредоксин 473, 480—485
- при взаимопревращениях жирных кислот 764
- фиксации азота 502, 834, 836
- электродный потенциал 335
- E° 502
- Ферредоксин-восстанавливающие компоненты (ФВК) 720 и сл.

- Ферригем в метаболизме триптофана 961
 Ферритин 1294 и сл.
 Феррицианид
 при образовании метгемоглобина 1225
 — окислении сульфита 943
 Феррицитохром
 a, *b*, *b*₂, электродный потенциал 334
 c, и цитохромоксидаза 493 и сл.
 — перенос электронов 428, 431
 — свойства 431, 490, 493
 — электродный потенциал 334
 Феррогем в метаболизме триптофана 961
 Феррохелатаза 922
 Ферропротопорфирин (гем) 1224
 III 1262
 α-Фетоглобулин 1170, 1590
 α₁-Фетоглобулин 1162, 1164
 Фетуин 1170
 Фибриллярные белки 100
 Фибрин 1157 и сл., 1193
 Фибриноген 99, 200, 1118
 в лимфе 1341
 гидролиз плазмином 1193
 ковалентная модификация амно-
 кислот 1038
 количество субъединиц 171
 при свертывании крови 1181—1185
 синтез 1175
 форма молекулы 186
 уникальность аминокислотной после-
 довательности 1095
 Фибринолиз 1193
 Фибриостабилизирующий фактор (фак-
 тор XIII) 1181—1185, 1188, 1191
 Фикобилипротеины 1111
 Фикобилисома 706 и сл.
 Фикоцианин 706, 1275
 R-Фикоцианин 707
 Фикозитрин 706 и сл., 1275
 Фикозритобилин 706
 Фильтруемая доля 1374
 Фитаза 1500
 Фитановая кислота 749, 1123
 Фитанат-α-оксидаза 749, 1118
 Фитин 70
 Фитиновая кислота (инозитгексафосфат)
 70, 1500, 1720, 1753
 Фитоеи 1760 и сл.
 Фитол 76 и сл.
 Фицин 295
 Фишера проекция 27
 Флавинадениндинуклеотид (FAD) 247,
 397, 471, 473, 501
 в ацил-СоА -дегидрогеназах 745
 — железосеропротендах, содержа-
 щих молибден 503 и сл.
 — метаболизме аммиака 895 и сл.
 — — полиаминов 933
 — оксидазе L-аминокислот 476
 — синтезе жирных кислот 759
 — цикле лимонной кислоты 409, 439
 — электронпереносящем флавопро-
 теиде 477
 синтез 988
 свойства 475
 флуоресценция 475
 Флавимононуклеотид (FMN; рибофла-
 вин-5'-фосфат) 397, 472 и сл., 501
 в оксидазе L-аминокислот 476
 свойства 475
 Флавиинуклеотидфосфорилаза 988
 Флавиновые нуклеотиды 987 и сл.
 Флавиновый семихинон, спектр поглоще-
 ния 475
 Флавины, перенос электронов 429
 Флаводоксин 477
 вторичная структура 192, 194
 в фотосинтезе 721
 при фиксации азота 834 и сл.
 электродный потенциал 334
 Флавокиназа 988
 Флавоны (из цветочных красителей) 48
 Флавопротеидные монооксигеназы 511 и
 сл.
 Флавопротеиды 397, 472—487, 893
 железосероцентры 479—497
 — митохондрий 485—497
 свойства 472—475
 при восстановлении нитрата 836
 электронпереносящие см. Электрон-
 переносящий флавопротеид
 Флавоцитохромы 497
 Флеан 614
 Флоретин 48
 Флоризин 546, 722, 1385
 Фойльгена реакция 43
 Фолат 889, 892
 Фолиевая кислота (фолацин) 267 и сл.,
 1742—1747, 1754, 1777, 1779
 анемия, обусловленная недостатком
 1286
 в биосинтезе пуринов 1300
 ингибиторы синтеза 990 и сл.
 как необходимый компонент пищи
 1704, 1707
 недостаток 959
 Фолликулостимулирующий гормон
 (FSH) 1108, 1533, 1671, 1674, 1688
 в половом цикле 1697—1699
 и ингибины 1586
 регуляторный гормон 1537, 1589,
 1664 и сл.
 свойства 1686

- секреция 1683—1685
Фон Гирке болезнь 640, 1298
 Форма белковых молекул 136 и сл.
 Формамид 959
 Формиат 969
 Формиатдегидрогеназа 497
 Формиминоглутаматгидролаза 959
 Формиминоглутаминовая кислота 959
 N-Формиминоглутаминовая кислота в метаболизме гистидина 960
 N⁵-Формиминотетрагидрофолиевая кислота в метаболизме гистидина 959
 Формиминотрансфераза 1120
 N-Формилаланин 304
 Формилглицинамидинрибонуклеотид 971 и сл.
 α-N-Формилглицинамидрибонуклеотид 971 и сл.
 N-Формил-L-глутамат-иминогидролаза 959
 N-Формилкинуренин в метаболизме триптофана 961, 963
 Формил-L-кинуренин 506
 образование 509
 N-Формилтриптофан 302—304
 N¹⁰-Формилтетрагидрофолат 866
 Формилтетрагидрофолат-синтаза 890 и сл.
 N¹⁰-Формилтетрагидрофолиевая кислота 890 и сл., 959, 1047
 Фосфат
 в жидкостях организма 1305, 1307
 — казеинах 1368
 — костях 1503
 — липополисахаридах 674
 — молоке 1365—1367
 — плазме крови 1160
 — синтезе гликогена 629 и сл.
 высаливание белков 139
 высокоэнергетический выход 747
 метаболизм 1502 и сл.
 — влияние гормонов 1532, 1563
 перенос 408
 — через мембрану 422 и сл.
 связывание 286
 экскреция 1382, 1384, 1392
 Фосфатаза 606, 768
 в кишечных секретах 1359
 — лизосомах 382, 1120
 — слюне 1351
 гликоген-синтазы 635
 гликоген-синтазы D 1640
 кишечная 992
 кислая 1178
 — лизосомная 1120
 плазмы кислая, оптимум pH действия 260
 — щелочная, оптимум pH действия 260
 щелочная 119, 1387
 — в желчи 1361 и сл.
 — — молоке 1369
 — при заболеваниях костной ткани 1178, 1573
 Фосфатидальэтаноламин 69
 Фосфатидилглицерин 71, 762
 образование 788
 3-Фосфатидил-1'-глицерин 788
 3-Фосфатидил-1'-глицерофосфат 788
 Фосфатидилинозит 1453, 1455, 1459
 Фосфатидилинозитиды, образование 788
 Фосфатидилсерин 930, 1455
 в нервной ткани 1453
 — мембране эритроцита 1277
 образование 787
 L-Фосфатидилсерин 67
 Фосфатидилсерин-декарбоксилаза 787
 Фосфатидилхолин (лецитин) 768, 777, 789, 791 и сл., 1526, 1755
 в желчи 1361
 — крови 736—738
 — мембране эритроцита 1277
 — нервной ткани 1453
 — плазме крови 1159
 и мобилизация липидов печени 775
 образование 785 и сл.
 — лизофосфатидилхолина 732 и сл.
 переметилирование 894, 916
 при образовании лизолецитина 68
 регенерация 804 и сл.
 L-Фосфатидилхолин 67
 Фосфатидилхолиназа в кишечных секретах 1359
 Фосфатидилхолин-холестерин-ацил-трансфераза 804, 1120
 Фосфатидилэтаноламин 762
 в крови 736
 образование 784 и сл., 930
 переметилирование 894, 916
 расщепление ферментами 791
 L-Фосфатидилэтаноламин 67
 Фосфатидная кислота 768 и сл., 784, 1298
 L-Фосфатидная кислота (1,2-О-диацил-L-глицеро-3-фосфат) 67
 Фосфатиды 67 и сл., 89
 образование 783—791
 Фосфаттрансфераза 685, 689
 Фосфит 286
 Фосфоаденозиндифосфосульфат 499
 Фосфоаденозинфосфосульфат 1763
 3'-Фосфоаденозин-5'-фосфосульфат 794, 850—852, 940 и сл.
 Фосфоаргинин 1418

- 9-Фосфо-N-ацетилнейраминовая кислота 659
Фосфовольфрамовая кислота, осаждение белков 138
N⁵-Фосфогистидин 1025
Фосфогистон 625 и сл.
3-Фосфоглишеральдегид 460 и сл.
 окисление 435—437
2-Фосфоглицерат 589, 697
3-Фосфоглицерат 589, 608, 685, 691, 697, 746
3-Фосфоглицератдегидрогеназа 847, 888
Фосфоглицераткиназа 561, 571 и сл., 688, 1290
3-Фосфоглицераткиназа 571
Фосфоглицериды 67—71, 90 и сл., 783—792, 1169, 1187 и сл., 1298, 1443
 в желчи 1361
 — крови 736 и сл., 1159
 — мембране эритроцитов 1277
 — мозга 1464
 — молоке 1367
 — составе митохондрий 420
 — — нервной ткани 1452—1456
 — — плазматической мембраны 371
 действие адреналина 1607
 обновление, влияние эстрогенов 1591
 при свертывании крови 1189—1191
 синтез, влияние инсулина 1641
 — — TSH 1675
 — в ретикулоцитах 1289
2-Фосфоглицериновая кислота 559, 572 и сл.
3-Фосфоглицериновая кислота 559, 572, 686, 847, 888
Фосфоглицеромутаза 561, 572, 650
Фосфоглюкозоизомераза 560, 562, 648
Фосфоглюкокиназа 621
Фосфоглюкомутаза 295, 650, 1100
 каталитическое действие 286—288
6-Фосфоглюконат 460, 462, 601
Фосфоглюконатдегидрогеназа 601 и сл., 606
6-Фосфоглюконатдегидрогеназа 1291
Фосфоглюконатный окислительный путь 599—608
 в мозге 1459
 — роговице 1515
6-Фосфоглюконовая кислота 601 и сл., 605
6-Фосфоглюконо- δ -лактон 601
О-Фосфогомосерин 855 и сл.
Фосфогуанидинуксусная кислота 1418
Фосфогуанидинэтилсерилфосфат 1418
Фосфодиксин 721
Фосфодиестераза 219, 626, 1426
Фосфодизиферы, свободная энергия гидролиза 349
Фосфоенолпировиноградная кислота 659
 в реакциях гликолиза 559
 гидролиз 346
 образование 572 и сл.
 — енолпировиноградной кислоты 573
Фосфоенолпируват 272 и сл., 575, 578, 608—610
 в процессе глюконеогенеза 588—590
 — — фотосинтеза 692 и сл., 697, 725
 — синтезе фенилаланина 863
 гидролиз 472
 — свободная энергия 349
 и регуляция гликолиза 594
 образование 584 и сл.
Фосфоенолпируваткарбоксикиназа 584, 590, 646, 725
 локализация в митохондриях 421
Фосфоенолпируват-карбоксифосфотрансфераза 584
Фосфоинозитиды 70
Фосфоказеин 625 и сл.
Фосфокреатин 349, 1417 и сл., 1420, 1516
N-Фосфолизин 1025
Фосфолипаза 1638, 1688
 в лизосомах 382
 действие 791 и сл.
 A 1638, 1688
 — действие глюкагона 1646
 — локализация в митохондриях 421
 A₁ 791
 — гидролиз фосфатидилхолина 68
 A₂ 732, 791, 1277
 — гидролиз фосфатидилхолина 68
 B 791
 C 791, 1688
 D 791
Фосфоманнозоизомераза 648
5-Фосфомевалоновая кислота 799 и сл.
3-Фосфооксипируват 846, 888
О-Фосфопанттеин 1038
 4'-Фосфопанттеин 754, 990
 образование 930
4'-Фосфопантотенилцистеин 990
4'-Фосфопантотеновая кислота 990
Фосфопентозоизомераза 602
Фосфопентозозпимераза 602, 688
3-Фосфопировиноградная кислота 847
Фосфопроteidфосфатаза 366
Фосфопроtein-фосфатаза 625, 888
Фосфор
 как необходимый компонент пищи 1704, 1717
 метаболизм 1592
N'-(5'-Фосфорибозил)аденозинтрифосфат 868

- Фосфорибозиламин 996
 5-Фосфорибозиламин 977 и сл.
 5-Фосфорибозил-1-амин 970 и сл.
 N-5'-Фосфорибозилантраниловая кислота 865
 Фосфорибозил-глицинамидсинтетаза 971
 5-Фосфорибозил-1-пирофосфат (PRPP) 987 и сл.
 в синтезе гистидина 866, 868
 — пиридиннуклеотидов 988
 — пиримидиновых нуклеотидов 980, 982
 — пуриновых нуклеотидов 969, 976, 978
 — триптофана 865, 962
 связывание с аллопуринолом 995
 α-5-Фосфорибозил-1-пирофосфат 969
 5-Фосфорибозил-1-пирофосфаттрансфераза 991
 N'- (5'-Фосфорибозил) формимино-5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид 868
 Фосфорилаза
 киназы 1646
 a 621—623, 638
 — печени 634—636
 b 621—623, 638
 — печени 634—636
 Фосфорилимидазол 295
 Фосфорилхолин 1204
 Фосфорная кислота
 в моче 1392
 значение pK 114
 эфиры 41 и сл., 295
 О-Фосфосерин 1025, 1038
 в казеине 1368
 3-Фосфосерин 847, 888
 Фосфотауроциамин 1418
 Фосфотрансацетилаза 610
 Фосфотрансферазная система 548
 О-Фосфотреонин 1025
 Фосфотриозоизомеразы 560
 Фосфофруктокиназа 560, 562—565, 640, 653, 1289 и сл., 1421
 в мозге 1458
 и секреция инсулина 1637
 Фосфохолин 786
 Фосфоцеллюлоза 152
 Фосфотаноламин 784 и сл.
 Фотодыхание 690, 692—694
 Фотосинтез 11, 683—727
 бактериальный 710—714
 синтез углеводов 687—699
 у водорослей и высших растений 714—727
 фиксация CO₂ 685—687
 Фотопосфорилирование 721—724
- Френозин 73
 Фруктоза
 в моче 1396
 — плазме крови 1159
 — семенной плазме 1584
 — составе инулина 614
 — хрусталике глаза 1516 и сл.
 всасывание в кишечнике 545
 метаболизм 653
 непереносимость 653, 1120
 D-Фруктоза 27, 44, 461
 Фруктозодифосфат 697
 Фруктозо-1,6-дифосфат (FDP) 272 и сл., 560
 и пируваткиназа 574 и сл.
 образование 562—565
 при гликолизе 559 и сл., 565—567
 — окислении пирувата 578 и сл.
 — регуляции гликолиза 594
 Фруктозодифосфатаза 645 и сл., 688
 Фруктозо-1,6-дифосфатаза 565, 588, 597, 604, 725
 Фруктозо-1-фосфат 653
 образование 566
 Фруктозо-6-фосфат 578, 604 и сл.
 альдо-кетозные превращения 648—650
 в мозге 1458
 образование 554, 562
 — из фруктозо-1-фосфата 653
 — при фотосинтезе 689, 697
 при образовании аминсахаров 658
 — гликолизе 559, 565, 594
 — фотосинтезе 697
 Фруктозо-1-фосфат—альдолаза 653, 1120
 Фруктозурии 1121, 1396
 Фруктокиназа 653, 1121
 α-D-Фруктофураноза 36
 β-D-Фруктофураноза 32 и сл., 35
 Фталлильная защитная группа в пептидном синтезе 121
 Фтор 1704, 1720
 5-Фтордезоксисуридин, ингибирование синтеза ДНК 991
 Фторид-ион
 в составе костной ткани 1503
 и карнес 1512
 как антикоагулянт 1191
 отравление 1342
 9α-Фторкортизол 1629
 9α-Фтор-Δ¹-кортизол 1629
 5-Фторурацил 982
 Фторфосфат 1442
 Фукоза 378
 в олигосахаридах 600—663

- синтезе гетероолигосахаридов 664—666
- составе гонадотропинов 1686
- — кератансульфата I 1486
- — муцина 1350
- α -L-Фукоза 39
- Фукозидаза 1121
- Фукозидоз 1121
- Фукозилтрансфераза в синтезе гетеро-олигосахаридов 664
- Фумараза 240 и сл., 1419
 - в митохондриях 421
 - гидратация фумарата 410
 - субстратная специфичность 282, 285
- Фумарат 240 и сл., 285, 442, 1419
 - в глиоксальном цикле 610
 - цикле лимонной кислоты 415
- Фумаровая кислота 1460
 - в метаболизме тирозина 951
 - цикле лимонной кислоты 399
 - как ингибитор 262
 - образование 409, 900, 975
 - при образовании малата 410
 - электродный потенциал 334
- Фусидовая кислота, ингибирование бел-кового синтеза 1054
- Фуран 32
- Фуранозиды 32
- Фурфурол 42
- Fe^{2+} -L-кетоглутарат 518
- Хагемана* фактор (HF; фактор XII) 1182 и сл., 1188 и сл.
- Халоны 1530
- Хантера и Шейе* синдром 1496
- Хартнупа* болезнь 930, 961, 1118
- Хемотаксис 370
- Хенодзоксиколовая кислота 83, 807, 1361 и сл.
- Хеурса* проекция 32 и сл.
- Хилла*
 - коэффициент 272
 - реакция 715
- Хилоторакс 1717
- Химоосмотическая (протондвижущая) гипотеза 444 и сл.
- Химические носители, типы 364 и сл
- Химозин (реннин) 873, 1368
- Химотрипсин 277—279, 1107, 1480
 - активный центр и механизм действия 298—306
 - выделение 160, 239
 - гидролитическое действие 179—18
 - ингибирование 1170
 - ковалентный катализ 294 и сл.
 - конформация 1035
 - реакция с диизопропилфторфосфатом 298 и сл.
 - специфичность 176, 874 и сл.
 - B 1107
- α -Химотрипсин 278
 - аминокислотная последовательность 301
 - количество субъединиц 171
 - конформация пептидных цепей 302
 - структура активного центра 304
- δ -Химотрипсин 277 и сл.
- π -Химотрипсин 277 и сл.
- Химотрипсиноген 874, 1179, 1357
 - A, активация 277—279
- Хинолинаттрансфосфорбозилаза 962
- Хинолиновая кислота 962 и сл., 1731
- Хинон 1386
 - образование 332
 - при образовании метгемоглобина 1225
- o*-Хинон 510, 513
- Хитин 1481
- Хлорамфеникол 1053
- Хлорид аммония 1381
- Хлорид-ион
 - в аксонах 1428 и сл.
 - желудочном соке 1352
 - жидкостях организма 1305—1307, 1327, 1345
 - молоке 1366 и сл.
 - моче 1308, 1373, 1384, 1392
 - печеночной желчи 1360
 - плазме крови 1160
 - слюне 1351
 - спинномозговой жидкости 1347
 - эритроцитах 1276
- влияние вазопрессина на экскрецию 1667
 - глюкагона на экскрецию 1647
 - кортикостероидов на метаболизм 1616, 1619—1622
 - и осмотический эффект 1169
 - панкреатическая α -амилаза 543
 - почечные экскреторные механизмы 1374 и сл.
 - как необходимый компонент пищи 1704, 1717
 - при определении общего количества внеклеточной жидкости 1303
 - передаче нервного импульса 1446
 - транспорте CO_2 1246
 - суточная потребность 1307
- Хлоридный сдвиг 1250—1252, 1327
- n*-Хлормеркурибензоат 622
- Хлорокруорин 1262, 1264
- Хлоропласты 483 и сл.
- ДНК 230

- железосеропротеиды 483
 и митохондрии 726
 красных водорослей 1111
 общая характеристика 684 и сл.
 тилакоидная мембрана 684, 701—707
 ферредоксина 480
 флавопротеиды 473
 фотосинтетические реакционные
 центры 717
 эволюция 1112 и сл.
 NADP-редуктаза 484
 Хлорофилл 76, 749, 1279
 образование 922
 поглощение света 700
 а 699, 705—707
 с 705
 Хлорофиллаза 700
 Хлорофилл-белковые комплексы 703—
 705
 Хлорофиллиды, образование 700
 Хлороформ 1276
 Холевая кислота 82, 806 и сл.
 Холекальцифераза 1120
 Холекальциферол (витамин D₃) 1766—
 1768
 5 β -Холестан-3 α ,7 α -диол 807
 Холестанол 78—80, 806
 β -Холестанол 81
 Холестанон 806
 5 β -Холестан-3 α ,7 α ,12 α ,26-тетраол 807
 5 β -Холестан-3 α ,7 α ,26 α -триол 807
 Холестенон 806
 Холестерин 81, 778, 807
 биосинтез 799—804
 в желчи 1360—1362
 — крови 737, 1159, 1169
 — — влияние катехоламинов 1607
 — — при гипотиреозе 1558
 — мозге 1464
 — молоке 1367
 — метаболизме прогестерона 1594
 — нервной ткани 1453 и сл.
 — составе мембраны эритроцитов
 1277
 — — плазматической мембраны 370
 всасывание в кишечнике 735
 жидкостей и тканей организма 804—
 808
 и атеросклероз 1715 и сл.
 — биосинтез андрогенов 1576—1578
 — липемия 739
 как предшественник кортикостерои-
 дов 1609 и сл., 1682
 окисление 514
 промежуточные продукты в биосин-
 тезе 76 и сл.
 регуляция метаболизма 808—811
 синтез в ретикулоците 1289
 — торможение глюкагоном 1647
 эфиры 732, 811, 1277
 — недостаточность 1120
 Холестеринацилтрансфераза 1689
 Холестериндесмолаза 515, 1576
 Холестеринэстераза 1689
 Холецистокинин 1357, 1359, 1363, 1534
 в желудочном соке 1354
 влияние бомбезина 1364
 Холил-СоА 1360 и сл.
 Холилглицин (гликохолевая кислота) 83,
 1360
 Холилтаурин (таурохолевая кислота) 83,
 1360
 Холин 68, 473, 781, 784, 894, 917, 1441,
 1733, 1754 и сл.
 в семенной плазме 1584
 — составе фосфолипидов 67
 и метаболизм липидов 775
 как необходимый компонент пищи
 1704
 при восстановлении убихинона 485
 — передаче нервного импульса 1442
 Холинацетилаза 1518
 Холинацетилтрансфераза 1436, 1462,
 1515
 Холинфосфотрансфераза 421
 Холо[ацилпереносящий блок]-синтаза
 754
 Холофермент 246
 Хондроитинсульфат 1485
 агрегация 1490 и сл.
 биосинтез 1488, 1494
 влияние на метаболизм костей 1508
 изменение содержания в хрящах с
 возрастом 1496
 нарушение нормального образования
 1757, 1763
 распределение в тканях 1483
 Хондроитин-4-сульфат (хондроитин А)
 1483, 1485
 Хондроитин-6-сульфат (хондроитин С)
 1483, 1485
 Хондроитинсульфат В (дерматансуль-
 фат) 1483, 1486, 1489, 1496
 Хоризмовая кислота 862—864
 Хорионический соматотропин (HCS)
 1664, 1691
 Хром 1723
 Хроматин 1024—1026, 1595
 выделение 230
 действие андрогенов 1582
 — эстрогенов 1590
 Хроматография 147 и сл.
 адсорбционная 145, 148
 аффинная 145, 158—161

- гель-проникающая 133—136, 155—158
 ионообменная см. Ионообменная хроматография
 как метод разделения белков 145
 на бумаге 23, 149, и сл.
 — — восходящая 150
 — — нисходящая 150
 носители 158
 распределительная 145, 148—151
 Хромогранин 1603
 α -Хромогранин 1443
 Хромопротеиды 1293
 Хромосомы
 аномалии 1122—1124 см. также Мутации
 кроссинговер 1062
 полиплоидия 1111
 расхождение при митозе 1416
 рекомбинация 1004
 структура 1024—1026
 транслокация 1110 и сл.
 X-Хромосома 1189, 1527
 Хрусталик глаза 1515—1517
 дыхание тканей 440
 Хюрлера синдром (гарголизм) 1118
- Цветные реакции аминокислот 119 и сл.
 Цемент 1506, 1511
 Целлюлоза 49
 Целлюлоза 48 и сл., 663, 670, 1481
 образование 696
 Центральная нервная система 641, 1427
 влияние катехоламинов 1606
 — нарушений электролитного и водного обменов 1311, 1315
 — на секрецию нейрогипофизарных гормонов 1666
 воздействие алкоголя 781
 — буфотенина 928
 — инсулина 644
 и нейромедиаторы 1442—1447
 миелин 1455
 нарушение функций при пеллагре 1733
 полипептиды 1447—1451
 Церамидолигосахариды 74 и сл.
 Церамидтетрасахарид (цитопилин К или глобозид) 74
 Церамид—холинфосфотрансфераза 793
 Церамиды 72
 в метаболизме мозга 1464
 образование 793
 тип гликозидной связи 662
 Церебролиздисульфаты 74
 Цереброзиды 73 и сл.
 в метаболизме мозга 1464 и сл.
 — нервной ткани 1453—1455
 синтез 794
 Цереброновая кислота 74
 синтез 762
 Церотиновая кислота 56
 Церулоплазмин 494, 505, 1118, 1163 и сл., 1171, 1177, 1719
 Цетиловый спирт 76
 Цетилпальмитат 76
 Цетилтриметиламмонийбромид 89
 Цианатный метод определения NH_2 -концевых остатков белков 174
 Цианид 1225
 влияние на перенос электронов 430 и сл.
 — — — у бактерий 495
 и цитохромы 488
 отравление 1254
 при образовании железосероцентров 483
 Цианогенные гликозидазы 1560
 Цианоз 1259, 1287
 α -Циано-4-оксицианиамат 423
 Цикл лимонной кислоты (цикл трикарбоновых кислот; цикл Креббса) 398—416, 760
 в сетчатке 1518
 — эритроцитах 1289
 и распад жирных кислот 748
 пируватдегидрогеназы и образование ацетильного производного кофермента А 398—404
 промежуточные продукты 399
 — — метаболизм 584—587
 реакции 404—411
 — взаимопревращения лимонной, *цис*-аконитовой и изолимонной кислот 405 и сл.
 — дегидрирования сукцината 409 и сл.
 — образования α -кетоглутаровой кислоты 406 и сл.
 — — малата 410
 — — цитрата 404 и сл.
 — — — стереоспецифичность 404 и сл.
 — превращения α -кетоглутаровой кислоты в янтарную 407 и сл.
 — регенерации оксалоацетата 411
 регуляция 413—416
 стерические аспекты 411 и сл.
 Циклогексамид 1054, 1767
 Циклогексан, конформации 33 и сл.
 Циклическое фосфорилирование 712
 Циклитолы 70
 2',3'-Циклонуклеозидмонофосфат 233

- Циклонуклеотидфосфодиэстеразы 365
 Циклооксигеназа жирных кислот 821 и сл.
 Циклопропансинтетаза 762
 Циклосерин 675
 Цилиарная мышца 1346
 Цинк 454, 457, 473, 1720
 — активация альдолазы 567
 — в лейкоцитах 1298
 — лейцинаминопептидазе 874 и сл.
 — моче 1395
 — составе дигидрооротатдегидрогеназы 485
 — — супероксиддисмутазы 246
 — как необходимый компонент пищи 1704, 1707
 — нарушение нормального всасывания 1754
 — при транспорте CO_2 1245 и сл.
 — связывание с белками 138
 — — β -глобулином 1174
 — — порфиринами 1223
 Циркуляторный гомеостаз 1535
 Цирроз 782, 1164, 1292
 и содержание десиадлогликопротеидов 1177
 Лазнека 1754
 Цистатионаза 944, 1121
 Цистатионин 885 и сл.
 в метаболизме метионина 854, 945 и сл.
 — мозге 1460
 Цистатионин- β -лиаза 855
 Цистатионсинтетаза 1119
 Цистатионин- γ -синтаза 854, 943
 Цистатионинурия 885, 944, 1121
 Цистеамин (β -меркаптоэтиламин) 400, 989
 в метаболизме цистеина 940
 окисление 509
 Цистеин 43, 103, 106, 570, 844, 1039, 1060, 1076, 1368
 взаимодействие с этиленмином 180
 в коллагене, эластине и белке эмали 1470
 — когерине 1663
 — синтезе CoA 989 и сл.
 — ферредоксинах 481
 — хрусталике 1516
 дезаминирование 896
 значение pK 138
 как незаменимая аминокислота 880
 ковалентный катализ 295
 метаболизм 885—887, 939—945
 модификация 1037
 образование цистеина 108
 при гликолизе 560
 синтез 850—853, 938
 содержание в белках 167—169
 L-Цистеин 852, 877
 Цистеиндесульфгидраза 942 и сл.
 Цистеиновая кислота 167, 942
 в метаболизме цистеина 940
 при окислении цистеина 180
 Цистеинсинтаза 852
 Цистеинсульфинат 941 и сл.
 Цистеинсульфиновая кислота
 в метаболизме цистеина 940
 образование 941 и сл.
 Цистенилглицин 876
 Цистин 935, 1037, 1122, 1368, 1772
 в пище 1709
 — плазме крови 1159
 — почках 1399
 — составе флавопротеидов 478
 всасывание из кишечника 878
 как заменимая аминокислота 879
 метаболизм 886 и сл., 944
 окисление 180
 полярность 108 и сл.
 содержание в белках 167—169
 Цистиноз 1122
 Цистиинурия 944, 1122, 1399
 Цитидиловая кислота *см.* Цитидин-5'-монофосфат
 Цитидин (1- β -D-рибофуранозилцитозин) 210, 234, 982, 998
 Цитидиндифосфат 212
 восстановление 983 и сл.
 Цитидиндифосфатглицерин 650
 Цитидиндифосфатрибит 650
 Цитидиндифосфодиацилглицерин 787 и сл.
 Цитидиндифосфохолин 786, 793
 Цитидиндифосфотаноламин 785 и сл.
 Цитидин-5'-монофосфат (CMP; цитидиловая кислота) 212
 Цитидин-5'-монофосфат-N-ацетилнейраминовая кислота 659 и сл., 794
 Цитидин-5'-монофосфатсиаловая кислота (CMP-NeuAc) 1176
 Цитидинмонофосфатснллитрансфераза 669
 Цитидинтрифосфат (CTP) 212, 979
 биосинтез 274—276
 в мозге 1464
 и фиксация аммиака 840
 образование 982
 при образовании дезоксирибонуклеотидов 983 и сл.
 реакция с фосфохолином 786
 — — фосфотаноламином 785
 Цитозин (2-окси-4-аминопиримидин) 208, 1006

- в составе ДНК 216 и сл.
 деградация 998 и сл.
 и структура ДНК 218—221
- Цитолипин Н (лактозилцерамид) 74 и сл.**
- Цитолипины, типы гликозидных связей 662**
- Цитохром**
a 441, 491
 — бактериальный 495, 497
 — в митохондриях 421
 — перенос электронов 429—431
 — свойства 488 и сл.
 — связывающие центры 424
*a*₁, бактериальный 495 и сл.
*a*₂, бактериальный 495—497
*a*₃, бактериальный 495 и сл.
 — в митохондриях 421
 — перенос электронов 429—435
 — редокс-потенциал 493
 — свойства 489, 491
*a*_{a3} 432
b 441
 — бактериальный 495—497
 — в митохондриях 421
 — восстановление 485
 — перенос электронов 429—434
 — свойства 488 и сл.
*b*₁ 488
 — бактериальный 495 и сл.
*b*₂ 488
*b*₃ 488
*b*₄ 488
*b*₅ 517
 — в митохондриях 421
 — и образование желчных пигментов 1271
 — как акцептор электронов 473
 — свойства 488 и сл.
*b*₅₅₉ 718—720
*b*₅₆₂, бактериальный 495
*b*₅₆₄, 721
c 96 и сл., 490, 943, 1174
 — акцептор электронов 473
 — аминокислотная последовательность 429, 1059—1061, 1098
 — аминокислотный состав 169
 — бактериальный 495 и сл.
 — восстановление убихиноном 487
 — и окислительное фосфорилирование 441, 446
 — замещение аминокислот 1097—1099
 — количество субъединиц 171
 — кривые потенциометрического титрования 342
 — молекулярная масса и *pI* 125
 — отсутствие свободной α-амино-группы 175
 — перенос электронов 427—435
 — при недостатке меди в организме 1719
 — — фотосинтезе 722
 — редокс-потенциал 496
 — свойства 487—491
 — структура
 — — вариации 1101
 — — эволюция 1114 и сл.
*c*₁ 1101
 — бактериальный 495
 — в митохондриях 421
 — и окислительное фосфорилирование 446
 — — перенос электронов 429
 — свойства 489
*c*₃, бактериальный 496
*c*₄, бактериальный 495
*c*₅, бактериальный 495
*c*₅₆₂, бактериальный 495, 720
*c*₅₀₀, бактериальный 495
cc 495
f 721
o 495
*P*₄₄₈ 512
*P*₄₅₀ 512—517, 806
 — акцептор электронов 473
 — в биосинтезе андрогенов 1576
 — — — кортикостероидов 1611
 — восстановление ферредоксинами 480
 — и образование желчных пигментов 1271
 — локализация 488
 — при окислении жирных кислот 750
 — связывание с холестерином 1682
- Цитохромоксидаза 446, 491—494, 1101, 1110, 1253, 1719**
- Цитохром *b*₅-редуктаза 420**
- Цитохром *c*-редуктаза 1270**
- Цитохром *P*₄₅₀-редуктаза 514**
- Цитохромы**
 бактериальные 494—497
 в эритроцитах 1289
 гем 1291
 и потребность в железе 1293
 ковалентная модификация аминокислот 1037
 перенос электронов 427—431, 494—497
 свойства 487—489
- Цитраконильная группа 180**
- Цитрат 610, 756, 760. 1442, 1464**

- в метаболизме гликогена 635
 — — липидов 769 и сл., 778
 — регуляции гликолиза 594, 599
 — составе кости 1503, 1507
 — цикле лимонной кислоты 415
 — — — — — образовании 404 и сл.
 образование 752, 771
 при транспорте метаболитов 422 и сл.
- Цитрат-лиаза 760, 771
 синтез 769
- Цитрат-АТФ-лиаза 1442
- Цитрат-синтетаза 404
 в митохондриях 421
- Цитроил-СоА, при образовании цитрата 404
- Цитруллин
 в метаболизме аргинина 958
 — моче 902
 — плазме крови 1159
 ингибирование синтеза 868
 образование 899 и сл., 979
- Цитруллинурия 901 и сл.
- Цоллингера — Эллисона синдром 1364
- «Черный язык» 1733 и сл., 1777
- Шок 1169, 1338 и сл.
- Шпинат 686
 витамин А 1765
 фолиевая кислота 1743
 электродный потенциал ферредоксина 335
- Шизофрения 1445 и сл.
- Шикимат 462
- Шикимовая кислота 863
- Шиффа основание 295 и сл., 604, 777, 846, 920, 1037, 1477, 1480
 образование в метаболизме серина 938
 — при декарбоксилировании аминокислот 924
 — — синтезе протопорфирина 922
 при ковалентном катализе 295 и сл.
- Шюллера — Христиана синдром 811
- Щавелевая кислота
 в осадке мочи 1391
 ингибиторные свойства 262
 как антикоагулянт 1191
 образование 939
 — мочевых камней 1399
- Щавелевоглутаровая кислота 861 и сл.
- Щавелевоуксусная кислота 760, 882, 935
- в мозге 1460
 — цикле лимонной кислоты 399
 образование 411, 580, 582, 935
 электродный потенциал 334
- Щавелевоянтарная кислота при образовании α -кетоглутаровой кислоты 406
- Щелочная фосфатаза, ковалентный катализ 295
- Щитовидная железа, дыхание тканей 440
- Эволюция 11
 белков 1096—1116
 иммуноглобулинов 1210
- Эйкозодиеновая кислота 765
- Эйкоза-5,8,11,14,17-пентаеновая кислота 820, 822
- Эйкозатриеновая кислота 765
- Эйкоза-8,11,14-триеновая кислота 820, 822
- Эквилин 1587
- Экдизон (гормон насекомых) 85, 1090
- Экзонуклеазы 217 и сл.
 специфичность 219
- Экспериментальные фистулы 387
- Экстензин 670, 1481
- Эланидиновая кислота (*транс*-9-октадеценная) 58 и сл.
- Эластаза 1480
 активный центр и механизм действия 300, 304 и сл.
 аминокислотная последовательность 1107
 гидролитическое действие 180
 ковалентный катализ 295
 конформация пептидных цепей 302
 специфичность 176
- Эластин 1478—1481, 1511, 1719
 аминокислотный состав 1470
 ковалентная модификация аминокислот 1037
- Электрод 337
- Электродный потенциал 337
 и давление электронов 337
 окислительно-восстановительных систем 334 и сл.
- Электропереносный флавопротеид (ЭПФ) 473, 477, 487
 в митохондриях 421
- Электронный парамагнитный резонанс (ЭПР) 333, 474
- Электроны
 давление 337
 обратный поток 472
 перенос 426—437
 — и окисление в митохондриально-го NADH 435—437

- облегчающие условия 331 и сл.
- одиозлектронный 332—335
- при восстановлении нитрата 836
- цепь 429—437, 485
- переносчики 394 и сл.
- транспорт при фотосинтезе 713—721, 725
- Электролиты** 115—118
 - в эритроцитах 1276
 - во внеклеточных жидкостях 1345
 - и почечные экскреторные механизмы 1374—1382
 - метаболизм, влияние гормонов 1535
 - — кортикостероидов 1619—1622
 - лимфы 1341
 - нарушение обмена 1310—1316
 - обмен 1332—1334
 - пота 1348
 - секрета желудочно-кишечного тракта 1313
 - поджелудочной железы 1357
 - синовиальной жидкости 1341
 - слез 1348
 - спинномозговой жидкости 1347
 - суточная потребность организма 1307 и сл.
- Электрофорез** 145, 161—163, 1397
 - с подвижной границей 1158—1161
 - сыворотки человека 1161, 1166
- Элеостеариновая кислота** (9,11,13-окта-декатриеновая) 58
- Элера — Данло синдром**
 - тип IV 1478
 - V 1478
 - VI 1476
 - VII 1475
- Элмана реагент** 119 и сл.
- Эмульсии** (β -гликозидаза) 47
- Эмфизема легких** 1121
- Энантимеры** 25
- Энергия**
 - активации 243—256
 - при ферментативном катализе 258 и сл.
 - генерация и запасание 413
 - закон сохранения 11
 - источник для мышечной работы 1417—1422
 - окислительно-восстановительных реакций 343 и сл.
 - перенос 701
 - потребности живых организмов 355—362
 - преобразование в живых системах 16, 327—330
- Энергетическая ловушка** 709
- Эндергонические биологические системы** 350
- Эндокринология** 1530
- Эндолизин** 1132
- Эндонуклеазы** 217—219
 - рестрикции 1022 и сл.
 - расщепление ДНК вируса SV40 1137
 - специфичность 219
- Эндоплазматическая сеть** 381
 - гладкая 381
 - шероховатая 381
- Эндоплазматический ретикулум** 1342—1344, 1444
- α -Эндорфин** 1450
- β -Эндорфин** 1450, 1685
- γ -Эндорфин** 1450
- Эндорфины** 1363, 1426, 1450, 1697
- Энкефалины** 1449 и сл.
- Энтальпия** 324—326
- Энтеропептидаза** (энтерокиназа) 874, 1359
 - активность 277
- Энтропия** 325 и сл.
- Энцефаломиелит экспериментальный аллергический** 1455
- Эпимеразы** 651 и сл.
- Эпимеры** 36
- ЭПФ-дегидрогеназа** 477
- Эргостерин** 82, 1766
 - биосинтез 804
 - переметилование 916
- Эрготионеин** 959, 961
- Эритрогенин** 1268
- D-Эритроза** 26
- Эритрозо-4-фосфат** 604, 862 и сл.
- Эритрокурурин** 1262, 1264
- Эритромицин**, ингибирование синтеза белка 1054
- Эритро- γ -окси-L-глутаминовая кислота** 936 и сл.
- Эритропоз** 1268 и сл., 1292, 1622
- Эритропозитин** 1268 и сл.
- Эритропозитическая порфирия** 1291
 - протопорфирия 1291
 - уропорфирия 1291
- Эритроциты** 20, 988 и сл., 1092, 1262
 - больных галактоземией 652
 - серповидноклеточной анемией 1255, 1261
 - гемолиз при недостаточности витамина E 1772
 - глутатионпероксидаза 522
 - глюкозо-6-фосфат—дегидрогеназа 601
 - жизненный цикл 1267—1275
 - и недостаточность рибофлавина 1730

- транспорт CO_2 1245—1252
- эффект Бора 1239
- мембрана 1277—1280
- белки 1277—1280
- липиды 1277
- строение 371
- метаболизм
- нормальный и ненормальный 1285
- общий 1289—1292
- недостаток гипоксантигуанинфос-
форибозилтрансферазы 996
- поступление глюкозы 548
- синтез пиридиннуклеотидов 988 и
сл.
- структура 1275 и сл.
- супероксиддисмутаза 1112
- фосфоглицеромутаза 572
- фосфофруктокиназа 563
- эрготонин 959
- D-Эритрулоза** 27
- Эрлиха* реакция 119
- Эстеразы**
- в соке поджелудочной железы 732
- гидролиз нейтральных жиров 64
- каталитическое действие 291
- ковалентный катализ 295
- Эстрадиол**
- биосинтез 1587 и сл.
- метаболизм 1588 и сл.
- образование из прогестерона 1594
- — тестостерона 1583
- секреция и действие 1589—1592
- транспорт 1582
- Эстрадиол-17 β** 84
- β -Эстрадиол** 1586—1588
- Эстрадиол-17 β -дегидрогеназа** 1589
- 3,17-Эстрадиолдисульфат** 1589
- Эстриол** 1586 и сл.
- Эстрогенные гормоны** 964
- Эстрогены** 84, 1626
- антагонизм к андрогенам 1584
- биогенез 1587 и сл.
- биологическая активность 1587
- в половом цикле 1697—1700
- метаболизм 1588 и сл.
- секреция, характер действия и функ-
ции 1589—1592
- синтетические 1593
- химия 1586 и сл.
- Эстрон** 1586, 1590
- биологическая активность 1587
- метаболизм 1588 и сл.
- образование из прогестерона 1594
- Этанол** 292, 460, 1390
- денатурация белков 99, 140
- метаболизм 780—782
- образование из ацетальдегида 611
- — глюкозы 558
- при гидролизе трипсином модель-
ных субстратов 282
- — синтезе глициллейцина 123
- Этаноламин** 68, 420, 784
- Этидийбромид** 230
- связывание с ДНК вируса SV40 229
- Этиламмоний**, значение рК 114
- Этилацетат**, свободная энергия гидроли-
за 349
- Этилбарбитурат**, энергия активации гид-
ролиза 258
- Этилглицинат**, свободная энергия гидро-
лиза 349
- Этиленгликоль** 75
- Этиленимин** 180
- Этиленфосфат**, гидролиз 290 и сл.
- N-Этилмалеимид** 422
- 17 α -Этил-19-нортестостерон** 1585, 1597
- 17 α -Этинилтестостерон** 1597
- 17 α -Этинилэстрадиол** 1593
- Этиохоланолон** (5 β -андростерон) 1579—
1581
- Этоксифирная защитная группа** в пеп-
тидном синтезе 121
- Эукариоты**
- ДНК, репликация 1009
- повторяющиеся последовательно-
сти 1026—1031
- ДНК-полимеразы 1013 и сл.
- рибосомы 1045 и сл.
- РНК-полимеразы 1069 и сл.
- симбиоз 1111 и сл.
- синтез белка
- ингибиторы 1052—1054
- инициация 1047—1051
- контроль 1089—1091
- созревание РНК-транскриптов
1070—1074
- структура хромосом 1024—1026
- Эффекторы** 245
- аллостерические 269—277
- Юнга** — *Гельмгольца* теория 1526 и сл.
- Яблочная кислота** 609, 936
- в цикле лимонной кислоты 399
- при окислении пировиноградной кис-
лоты 580
- регенерации оксалоацетата 411
- L-Яблочная кислота** 410
- Явления переноса**
- активного 362, 377—379
- аммиака 422
- гликопротеидов 378

глюкозы 378 и сл.
дикарбоксилатов 423
малата 423
основные черты 374—379
пассивного 362
трикарбоксилатов 422 и сл.
фосфата 422 и сл.
цитрата 422 и сл.

Яд

пчелиный 1417
— фосфолипаза A_2 1277
змеиный *см.* Змеиный яд
ос и жаб 928

Ядро 380**Ядрышко** 380, 1030**Ядрышковый организатор** 1030**Яичники**

биосинтез андрогенов 1578 и сл.
действие гормонов 1533—1535
— LH 1688
и половые циклы у самок 1592 и сл.
релаксин 1597

Янтарная кислота 609

в плазме крови 1159
— метаболизме аргинина 958
— — полиаминов 932
— цикле лимонной кислоты 399
ингибиторные свойства 262 и сл.
метаболизм в мозге 1460
образование 925
полуальдегид 461, 1460
при образовании фумаровой кислоты
409

СОДЕРЖАНИЕ

Часть четвертая

ЖИДКАЯ СРЕДА ОРГАНИЗМА И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ТКАНИ

Глава 29. Кровь	1157
29.1. Состав плазмы крови	1158
29.2. Белки плазмы	1158
29.2.1. Состав белков плазмы	1158
29.2.2. Сывороточный альбумин	1167
29.2.3. α -Глобулины	1170
29.2.4. β -Глобулины	1173
29.2.5. Криоглобулины	1175
29.2.6. Синтез белков плазмы и регуляция их обновления	1175
29.2.7. Ферменты плазмы	1178
29.3. Свертывание крови	1178
29.3.1. Фибриноген, фибрин и фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII)	1181
29.3.2. Протромбин и образование тромбина	1185
29.4. Внутренний механизм свертывания крови	1188
29.5. Внешний путь свертывания крови	1190
29.6. Тромбоциты	1190
29.7. Антикоагулянты	1191
29.8. Растворение сгустков крови	1192
29.9. Регуляция свертывания крови	1193
Литература	1194
Глава 30. Иммунохимия и система комплемента	1195
30.1. Иммуноглобулины	1197
30.1.1. Номенклатура и первичная структура	1197
30.1.2. Третичная и четвертичная структуры	1203
30.1.3. Реакция антиген — антитело	1206
30.1.4. Синтез антител	1207
30.1.5. Происхождение гетерогенности антител	1209
30.1.6. Эволюция иммуноглобулинов	1210
30.1.7. Антитела новорожденных	1210
30.2. Система комплемента	1211
Литература	1217
Глава 31. Гемоглобин и химия дыхания. Роль гемоглобина в дыхательном цикле. Структура и функция гемоглобина	1218
31.1. Дыхательные газы	1218

31.2. Структура гемоглобина	1222
31.2.1. Гем и порфирины	1222
31.2.2. Различные формы гемоглобина	1224
31.2.3. Структура глобина	1225
31.2.4. Гетерогенность гемоглобина	1231
31.3. Реакции гемоглобина с кислородом, диоксидом углерода, протонами и 2,3-дифосфоглицератом	1236
31.3.1. Связывание с кислородом	1236
31.3.2. Вещества, влияющие на соединение гемоглобина с кислородом	1238
31.4. Механизм действия гемоглобина	1240
31.5. Транспорт кислорода	1244
31.6. Транспорт CO ₂	1245
31.6.1. Эмбриональное дыхание	1252
31.6.2. Миоглобин	1252
31.6.3. Карбоксигемоглобин	1253
31.7. Молекулярная патология аномальных гемоглобинов	1254
31.7.1. Гемоглобины с измененной растворимостью	1255
31.7.2. Гемоглобины с измененным сродством к кислороду	1257
31.7.3. Нестабильные гемоглобины	1261
31.7.4. Сравнительная биохимия дыхательных белков	1262
Литература	1265
Глава 32. Метаболизм эритроцитов и железа	1267
32.1. Жизнь красной кровяной клетки (жизненный цикл эритроцита)	1267
32.1.1. Эритропоэз	1267
32.1.2. Продолжительность жизни эритроцитов	1269
32.2. Структура эритроцитов	1275
32.2.1. Общая морфология и строение	1275
32.3. Мембрана эритроцита	1277
32.3.1. Липиды	1277
32.3.2. Белки	1277
32.4. Групповые вещества крови	1280
32.5. Аспекты нормального и ненормального метаболизма эритроцитов	1285
32.5.1. Анемии	1285
32.5.2. Анемия пищевого происхождения	1285
32.5.3. Пернициозная анемия	1286
32.5.4. Анемии, обусловленные ускоренным разрушением эритроцитов	1286
32.5.5. Метгемоглобинемии	1287
32.6. Общий метаболизм эритроцитов и гемолитические анемии, обусловленные недостатком ферментов	1289
32.6.1. Аномалии синтеза гема: порфирии	1291
32.7. Метаболизм железа	1292
32.7.1. Потребность в пищевых источниках	1292
32.7.2. Всасывание железа в кишечнике	1294
32.7.3. Депо железа	1296
32.7.4. Транспорт железа	1296
32.8. Лейкоциты	1296
Литература	1300
Глава 33. Регуляция электролитного, водного и кислотно-щелочного баланса	1302
33.1. Компартиментализация жидкостей в организме	1302
33.2. Состав жидкостей организма	1303
33.3. Регуляция состава и объема внеклеточной жидкости	1307
33.3.1. Суточная потребность в воде и электролитах	1307
33.3.2. Регуляция осмотического давления	1308

33.3.3. Регуляция объема внеклеточной жидкости	1308
33.3.4. Нарушения электролитного и водного обмена	1310
33.3.5. Регуляция pH жидкостей организма; буферные системы	1316
33.3.6. Дыхательная и почечная регуляция pH внеклеточной жидкости	1319
33.3.7. Буферное действие клеток при нарушениях внеклеточного pH	1324
33.3.8. Факторы, изменяющие pH внеклеточной жидкости	1325
33.3.9. Практическая оценка состояния кислотно-щелочного баланса	1330
33.4. Обмен клеточных электролитов	1332
33.4.1. Калий	1332
Литература	1334

Глава 34. Специализированные внеклеточные жидкости 1336

34.1. Природа капиллярного обмена	1336
34.2. Интерстициальная жидкость	1339
34.3. Лимфа	1340
34.4. Синовиальная жидкость	1341
34.5. Секреция	1341
34.6. Водянистая влага	1344
34.7. Спинномозговая жидкость	1346
34.8. Пот	1347
34.9. Слезы	1348
34.10. Секреты пищеварительного тракта	1349
34.10.1. Слюна	1350
34.10.2. Желудочные секреты	1351
34.10.3. Гормональная регуляция секреции желудочно-кишечного тракта	1362
34.11. Молоко	1364
34.11.1. Состав молока	1365
34.12. Молочиво	1369
Литература	1370

Глава 35. Функция почек и состав мочи 1372

35.1. Почка	1372
35.1.1. Клиренс (коэффициент очищения)	1373
35.1.2. Транспортный максимум Т	1374
35.2. Почечные экскреторные механизмы	1374
35.2.1. Электролиты	1374
35.2.2. Неэлектролиты	1382
35.3. Механизм транспорта в каналах	1385
35.4. Почечная гипертензия	1387
35.4.1. Кинины плазмы	1389
35.5. Свойства и состав мочи	1339
35.5.1. Объем	1389
35.5.2. Цвет	1390
35.5.3. Нормальные осадки	1390
35.5.4. Общая концентрация растворенных веществ	1391
35.5.5. pH мочи	1391
35.5.6. Анионы мочи	1392
35.5.7. Катионы мочи	1392
35.5.8. Органические компоненты нормальной мочи	1393
35.6. Патологические составные части мочи	1395
35.6.1. Гликозурии	1395
35.6.2. Протеинурия	1397

35.6.3. Прочие «неиормальные компоненты мочи	1398
35.7. Мочевые камни	1398
Литература	1399
Глава 36. Мышца	1400
36.1. Сократительная система	1402
36.1.1. Толстые филаменты	1404
36.1.2. Тонкие филаменты	1406
36.1.3. Сокращение	1410
36.1.4. Роль саркоплазматического ретикулума в расслаблении	1412
36.2. Источник энергии для мышечной работы	1417
36.2.1. Гликолиз при мышечном сокращении	1419
36.3. Реснички и жгутики	1422
Литература	1423
Глава 37. Нервная ткань	1425
37.1. Функции нервной ткани	1425
37.1.1. Проведение нервного импульса	1427
37.1.2. Передача нервных импульсов	1434
37.2. О составе нервной ткани	1451
37.2.1. Миелин	1451
37.2.2. Факторы роста нервов	1456
37.2.3. Нейрофиламенты и нейротрубочки	1456
37.2.4. Уникальные белки нейронов и глии	1457
37.3. Метаболизм мозга	1458
37.3.1. Метаболизм углеводов	1458
37.3.2. Метаболизм аминокислот и белков	1459
37.3.3. Метаболизм нуклеиновых кислот	1462
37.3.4. Метаболизм липидов	1464
Литература	1465
Глава 38. Соединительная ткань	1467
38.1. Коллаген	1467
38.1.1. Структура	1467
38.1.2. Биосинтез	1473
38.2. Эластин	1478
38.3. Другие волокнистые белки	1481
38.4. Протеогликаны	1483
38.4.1. Структура	1483
38.4.2. Биосинтез	1487
38.4.3. Протеогликановые агрегаты	1489
38.4.4. Функции протеогликанов	1493
38.4.5. Обновление протеогликанов; мукополисахаридозы	1494
Литература	1497
Глава 39. Кость. Метаболизм кальция и фосфата	1499
39.1. Метаболизм кальция и фосфата	1499
39.1.1. Всасывание кальция в кишечнике	1499
39.1.2. Метаболизм фосфата	1502
39.2. Кость	1503
39.2.1. Состав кости	1503
39.2.2. Структура и формирование кости	1504
39.2.3. Факторы, влияющие на метаболизм костей	1507
39.2.4. Роль паратормона	1509
39.2.5. Роль кальцитонина	1509

39.3. Зубы	1511
39.3.1. Фтор и кариес	1512
Литература	1512
Глава 40. Глаз	1514
40.1. Структура, состав и метаболизм	1514
40.2. Фотохимия зрения	1518
40.2.1. Палочковое зрение	1519
40.2.2. Образование нервного импульса	1524
40.2.3. Колбочковое зрение	1526
Литература	1527

Часть пятая

БИОХИМИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

Глава 41. Общие сведения об эндокринных железах	1529
41.1. Общие сведения о структуре гормонов, регуляции их секреции и механизме действия	1530
41.1.1. Структура гормонов	1530
41.1.2. Регуляция секреции гормонов	1536
41.1.3. Механизм действия гормонов	1538
Литература	1541
Глава 42. Щитовидная железа	1543
42.1. Органические иодсодержащие соединения щитовидной железы	1543
42.1.1. Регуляция синтеза тиреоглобулина	1543
42.2. Биосинтез и секреция иодсодержащих тиреоидных гормонов	1545
42.2.1. Накопление иода в щитовидной железе	1546
42.2.2. Образование иодсодержащих органических соединений	1546
42.2.3. Протеолиз тиреоглобулина и секреция тироксина и трииодтиронина	1549
42.2.4. Реутилизация иода	1550
42.2.5. Относительная биологическая активность тиронинов	1550
42.2.6. Транспорт тироксина и трииодтиронина кровью	1550
42.3. Действие тиреоидных гормонов	1551
42.3.1. Калоригенное действие тиреоидных гормонов	1553
42.4. Метаболическая судьба тироксина и трииодтиронина	1554
42.4.1. Превращения в печени	1555
42.4.2. Превращения в периферических тканях	1556
42.4.3. Экскреция тиреоидного иода	1557
42.5. Гипо- и гиперфункция щитовидной железы	1557
42.6. Антитиреоидные агенты	1559
42.6.1. Иодид	1559
42.6.2. Тиоцианат	1560
42.6.3. Тиокарбамиды	1560
Литература	1561
Глава 43. Паращитовидные железы	1563
43.1. Паратгормон	1563
43.1.1. Химия паратгормона	1563
43.1.2. Регуляция секреции и действия паратгормона	1567
43.2. Кальцитонин	1570
43.2.1. Химия кальцитонина	1570
43.2.2. Регуляция секреции и действия кальцитонина	1571
43.2.3. Гипо- и гиперпаратиреоз	1573
Литература	1574

Глава 44. Половые железы	1575
44.1. Семенники; мужские половые гормоны	1575
44.1.1. Химия мужских половых гормонов	1575
44.1.2. Биогенез андрогенов	1576
44.1.3. Метаболическая судьба андрогенов	1579
44.1.4. Секреция, действие и функции андрогенов	1582
44.1.5. Аналоги андрогенов	1584
44.2. Ингибины	1585
44.3. Яичники; женские половые гормоны	1586
44.3.1. Химия эстрогенов	1586
44.3.2. Биогенез эстрогенов	1587
44.3.3. Метаболическая судьба эстрогенов	1588
44.3.4. Секреция, характер действия и функции эстрогенов	1589
44.3.5. Яичники и половые циклы у самок	1592
44.3.6. Синтетические эстрогены	1593
44.4. Прогестерон: гормон желтого тела	1593
44.4.1. Метаболизм прогестерона	1594
44.4.2. Действие прогестерона	1595
44.4.3. Синтетические прогестины	1597
44.5. Релаксин	1597
Литература	1598
Глава 45. Надпочечники	1600
45.1. Мозговое вещество надпочечников	1600
45.1.1. Гормоны мозгового вещества надпочечников	1600
45.2. Кораковый слой надпочечников	1605
45.2.1. Химия кортикостероидов	1608
45.2.2. Синтез кортикостероидов	1609
45.2.3. Регуляция секреции коркового слоя надпочечников	1611
45.2.4. Транспорт кортикостероидов	1612
45.2.5. Метаболизм кортикостероидов	1612
45.2.6. Роль коркового слоя надпочечников	1613
45.2.7. Механизм действия кортикостероидов	1623
Литература	1629
Глава 46. Поджелудочная железа	1631
46.1. Инсулин	1632
46.1.1. Химия инсулина	1632
46.1.2. Синтез инсулина в островковых клетках	1632
46.1.3. Секреция продуктов островковых клеток	1635
46.1.4. Действие инсулина	1637
46.2. Глюкагон	1644
46.2.1. Химия и секреция глюкагона	1645
46.2.2. Действие глюкагона	1645
46.3. Соматостатин	1647
46.4. Панкреатический полипептид	1648
Литература	1649
Глава 47. Тимус	1651
47.1. Тимус как эндокринная железа	1651
47.2. Химия гормонов тимуса	1653
47.3. Биологические свойства фракций тимуса	1657
47.4. Взаимоотношения тимуса и других эндокринных желез	1658
Литература	1659
Глава 48. Гипофиз	1661
48.1. Нейрогипофиз	1662
48.1.1. Химия	1662

48.1.2.	Биосинтез нейрогипофизарных гормонов	1665
48.1.3.	Секреция нейрогипофизарных гормонов	1666
48.1.4.	Действие вазопрессина	1667
48.1.5.	Действие окситоцина	1668
48.1.6.	Действие меланоцитстимулирующих гормонов	1669
48.1.7.	Действие когерина	1670
48.2.	Шишковидная железа; мелатонин	1670
48.3.	Аденогипофиз	1671
48.3.1.	Тиреотропный гормон	1672
48.3.2.	Адренокортикотропный гормон	1678
48.3.3.	Гонадотропные гормоны	1683
48.3.4.	Соматотропин (гормон роста, GH)	1690
48.3.5.	Липотропины	1696
48.4.	Половой цикл	1697
48.4.1.	Беременность	1699
	Литература	1700

Часть шестая

ПИТАНИЕ

Глава 49.	Основные питательные вещества	1703
49.1.	Предмет науки о питании	1703
49.2.	Подопытные животные	1704
49.2.1.	Исследование факторов питания и микроорганизмы	1705
49.2.2.	Потребности человека в питательных веществах	1708
49.2.3.	Белок	1709
49.2.4.	Липиды	1714
49.2.5.	Углеводы	1717
49.2.6.	Минеральные питательные вещества	1717
Глава 50.	Водорастворимые витамины	1722
50.1.	Исторические сведения	1722
50.2.	Тиамин	1724
50.2.1.	Биогенез	1724
50.2.2.	Метаболизм	1725
50.2.3.	Недостаточность	1726
50.2.4.	Распространение	1727
50.3.	Рибофлавин	1727
50.3.1.	Биогенез и метаболизм	1728
50.3.2.	Недостаточность	1730
50.4.	Никотиновая кислота, или ниацин	1731
50.4.1.	Биогенез и метаболизм ниацина	1731
50.4.2.	Недостаточность	1733
50.4.3.	Потребность	1734
50.5.	Витамин В ₆	1735
50.5.1.	Метаболизм витаминов группы В ₆	1735
50.5.2.	Метаболическая роль пиридоксала	1736
50.5.3.	Недостаточность	1736
50.6.	Пантотеновая кислота	1738
50.6.1.	Метаболизм	1738
50.6.2.	Недостаточность	1739
50.7.	Биотин	1740
50.7.1.	Биогенез	1740
50.7.2.	Метаболизм	1741
50.7.3.	Недостаточность	1742

50.8.	Фолиевая кислота (фолацин)	1742
50.8.1.	Биогенез	1743
50.8.2.	Метаболическая роль	1745
50.8.3.	Недостаточность	1745
50.9.	Витамин В ₁₂	1747
50.9.1.	Биосинтез	1749
50.9.2.	Недостаточность	1750
50.9.3.	Метаболическая роль кобамидных коферментов	1751
50.10.	Инозит	1753
50.11.	Холин	1754
50.12.	Аскорбиновая кислота	1755
50.12.1.	Биогенез и метаболизм	1755
50.12.2.	Метаболическая роль	1756
50.12.3.	Недостаточность	1757
Глава 51.	Жирорастворимые витамины	1759
51.1.	Витамин А	1759
51.1.1.	Биогенез	1759
51.1.2.	Метаболизм	1761
51.1.3.	Недостаточность	1762
51.1.4.	Токсичность	1764
51.1.5.	Роль в питании человека	1765
51.2.	Витамин D	1766
51.2.1.	Участие в метаболизме	1767
51.2.2.	Токсичность	1770
51.3.	Витамин E	1771
51.3.1.	Недостаточность	1771
51.3.2.	Метаболизм	1773
51.3.3.	Потребность	1774
51.4.	Витамин K	1774
51.4.1.	Недостаточность	1775
51.4.2.	Метаболическая роль	1776
51.5.	Витамины: некоторые заключительные замечания	1776
51.6.	Неполноценное питание	1778
	Литература	1780
Предметный указатель		1782

УВАЖАЕМЫЙ ЧИТАТЕЛИ

Ваши замечания о содержании книги, ее оформлении, качестве перевода и другие просим присылать по адресу: 129820, Москва, И-110, ГСП, 1-й Рижский пер., д. 2.

А. Уайт, Ф. Хендлер, Э. Смит,
Р. Хилл, И. Леман

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

Том 3

ИБ 2675

Научный редактор И. С. Бельская
Мл. научный редактор Н. Н. Устьякова

Художник С. И. Мухин

Художественный редактор М. Н. Кузьмина

Технический редактор Е. С. Поталенкова

Корректор Т. П. Пашковская

Сдано в набор 24.03.81. Подписано к печати 02.09.81.

Формат 60×90^{1/16}. Бумага типографская № 1.

Гарнитура латинская. Печать высокая. Объем 22,75 бум. л.

Усл. печ. л. 45,50. Усл. кр. стг. 46,00. Уч.-изд. л. 53,12.

Изд. № 3/0814. Тираж 13 000 экз. Зак. 1503. Цена 4 р. 70 к.

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МИР»

Москва, 1-й Рижский пер., 2.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома
при Государственном комитете СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105,
Нагатинская ул., д. 1.

НЕКОТОРЫЕ СОКРАЩЕННЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ И ЕДИНИЦ

Следующие сокращенные обозначения,
встречающиеся в современной биохимической литературе,
использованы в данной книге.

Перечень не является полным; в большинстве случаев, когда в тексте впервые вводится
сокращенное обозначение, оно приводится в скобках.

АПБ	ацилпереносающий белок	СМР	цитидинмонофосфат (цитидин-5'-фосфат)
АХ	ацетилхолин	CoASH или CoA	кофермент А
АХЭ	ацетилхолинэстераза	СТР	цитидинтрифосфат
Ацетил-СоА	ацетилкофермент А	Cys	цистеин (цистеннил)
Ацил-S-СоА	ацилкофермент А	dAMP	дезоксиаденозинмонофосфат
ДК	дыхательный коэффициент	dCMP	дезоксидитидинмонофосфат
ДНаза	деоксирибонуклеаза	dGMP	дезоксигуаизинмонофосфат
ДНК	деоксирибонуклеиновая кислота	dIMP	дезоксииозинмонофосфат
ДНФ	2,4-динитрофеиол	Dol	долихол
ДОФА	3,4-диоксифенилаланин	dTMP	тимидинмонофосфат
ДИФФ	диизопропилфторфосфат	dTTP	тимидинтрифосфат
ГАМК	γ-аминомасляная кислота	EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
3-Р-Глицериновая кислота	3-фосфоглицериновая кислота	Е	фермент
Креатин-Р	креатинфосфат	FAD(FADH ₂)	флавииадениндигуклеотид (восстановленная форма)
ПАБК	п-аминобензойная кислота		
РНаза	рибонуклеаза		
РНК	рибонуклеиновая кислота		
иРНК (или мРНК)	информационная (или матричная) РНК	FDP	фруктозо-1,6-дифосфат
рРНК	рибосомная РНК	FMN(FMNH ₂)	флавиинмононуклеотид, восстановленная форма (рибофлавинфосфат)
тРНК	транспортная РНК	F-1-P	фруктозо-1-фосфат
СЖК	свободная жирная кислота	F-6-P	фруктозо-6-фосфат
циклический АМР (или сАМР)	аденозин-3',5'-цикломонофосфат (3',5'-циклогуаиниловая кислота)	Fru	остаток фруктозы
циклический GMP (или сGMP)	гуанозин-3',5'-цикломонофосфат (3',5'-циклоадениловая кислота)	FSH	фолликулостимулирующий гормон
		Fuc	остаток фукозы
А (или Ade)	аденин	G (или Gua)	гуанин
А (или Ado)	аденозин	G (или Guo)	гуанозин
Abe	остаток абеквозы	Gal	остаток галактозы
АСТН	адренокортикотропный гормон	GalNAc	N-ацетилгалактозамин
ADP	аденозиндифосфат	GDP	гуанозиндифосфат
Ala	аланин (аланил)	GH	гормон роста (соматотропин)
AMP	аденозинмонофосфат (адепозин-5'-фосфат)	Glc	остаток глюкозы
Arg	аргинин (аргинил)	GlcA	глюконовая кислота
Asp	аспарагин (аспарагинил)	GlcN	глюкозамин
Asp	аспарагиновая кислота (аспартил)	GlcNAc	N-ацетилглюкозамин
АТР	аденозинтрифосфат	GlcUA	глюкуроиновая кислота
АТРаза	аденозинтрифосфатаза	Gln	глутамин (глутаминил)
С (или Cyt)	цитозин	Glu	глутаминовая кислота (глутамил)
С (или Cyd)	цитидин	Gly	глицин (глицил)
CDP	цитидиндифосфат	GMP	гуанозинмонофосфат (гуанозин-5'-фосфат)
Cer	церамид		

НЕКОТОРЫЕ СОКРАЩЕННЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ И ЕДИНИЦ (продолжение)

G-1-P	глюкозо-1-фосфат	NMN	никотинамидмононуклеотид
G-6-P	глюкозо-6-фосфат	P _i	неорганический фосфат
GSH	глутатион (восстановленный)	PEP	фосфоенолпироват
GSSG	глутатион (окисленный)	pGlu	пироглутамил
GTP	гуанозинтрифосфат	Phe	фенилаланин (фенилаланил)
Hb	гемоглобин	pI	изоэлектрическая точка
HbCO	СО-гемоглобин	PP _i	неорганический пирофосфат
HbO ₂	оксигемоглобин	Pro	пролин (пролил)
His	гистидин (гистидил)	PRPP	5-фосфорибозил-1-пирофосфат
HMC	5-оксиметилцитозин	Rha	остаток рамнозы
Hyl	оксилизин	S	константа Сведберга
Hyp	оксипролин (оксипролил)	Ser	серин (серил)
I	инозин (гипоксантирибонуклеозид)	T (или Thy)	тимин
ICSH (или LH)	гормон, стимулирующий интерстициальные клетки	T (или Thd)	тимидин
IdUA	идуроновая кислота	ThPP	тиаминпирофосфат
Ile	изолейцин (изолейцил)	Thr	треонин (треонил)
IMP	инозинмонофосфат	Trp	триптофан (триптофанил)
K _i	константа ингибирования	TSH	тиреотропин (тиреоидстимулирующий гормон)
K _m	константа Михаэлиса	Tyr	тирозин
Leu	лейцин (лейцил)	U (или Ura)	урацил
LH (или ICSH)	лютеинизирующий гормон	U (или Urd)	уридин
Lys	лизин (лизил)	UDP	уридиндифосфат
M	молекулярная масса	UDPглюкоза	уридиндифосфатглюкоза
Man	остаток маннозы	UMP	уридинмонофосфат (уридин-5'-фосфат)
Met	метионин (метионил)	Und	ундекапrenoл
MetHb	метгемоглобин	UTP	уридинтрифосфат
MSH	меланоцитстимулирующий гормон	V _{max}	максимальная скорость
NAD ⁺ (NADH)	никотинамидденидинуклеотид (восстановленная форма)	Val	валин (валил)
NADP ⁺ (NADPH)	никотинамидденидинуклеотид-фосфат (восстановленная форма)	XMP	ксантиозинмонофосфат
NeuAc	N-ацетилнейраминная кислота	Xyl	остаток ксилозы
NeuGlyc	N-гликолилнейраминная кислота		

Некоторые другие обозначения приведены по мере необходимости в таблицах, например, обозначения нуклеозидов, найденных в транспортных РНК из различных источников, приведены в табл. 7.6, сокращения аминокислотных остатков — в табл. 4.1.